JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 576

MIT 16 FIGUREN IM TEXT

1952

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

576. Band

Seitenketten-Abspaltung bei einer Selen-Dehydrierung

Von *Emil Buchta* und *Wilhelm Kallert*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen)

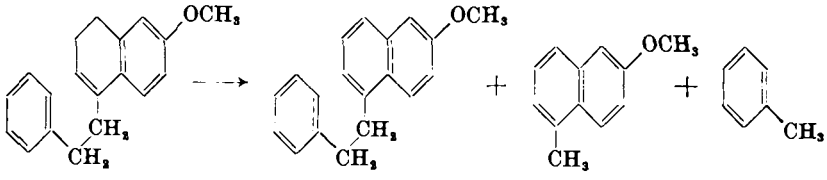
(Eingelaufen am 21. Dezember 1951)

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit[1]) über die Dehydrierung von α-Aryl-β-dihydroaryl-äthanen berichteten wir u. a., daß bei der Dehydrierung von 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalin (I) mit Selen, neben dem als Hauptprodukt zu erwartenden 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-naphthalin (II), ein leichtflüchtiges Spaltprodukt entsteht, das wir als 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) identifizieren konnten. Die Entstehung von III erklärten wir so, daß bei der hohen Dehydrierungstemperatur aus der β-Phenäthyl-Seitenkette Toluol abgespalten wird unter Zurücklassung einer Methyl-Gruppe am Naphthalinkern. Auf die Isolierung und Identifizierung des gebildeten Toluols hatten wir damals nicht hingearbeitet. Allgemein wurden Seitenketten-Abspaltungen bei Selen-Dehydrierungen schon wiederholt beobachtet und auch der Sonderfall der Eliminierung einer Seitenkette unter Zurücklassung der Methyl-Gruppe ist bereits mehrfach mit Sicherheit erkannt worden[2, 3]). Daher erschien es wünschenswert, diese Spaltungserscheinung eingehender zu studieren.

Durch Verbesserung der Versuchsbedingungen gelang es, 17% rohes 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) und 14,3% Toluol als

[1]) A. **573**, 220 (1951).
[2]) L. Ruzicka und J. R. Hosking, Helv. **13**, 1402 (1930) und dieselben, ebenda **14**, 203 (1931).
[3]) L. Ruzicka und M. M. Janot, Helv. **14**, 645 (1931).

Spaltprodukte aufzufangen und sicher zu identifizieren. Außerdem entstand zu 64,5% das 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-naphthalin (II).



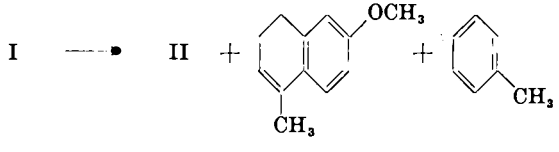
I II III

Nach der Bruttogleichung:

$$C_{19}H_{20}O\ (I) = C_{12}H_{12}O\ (III) + C_7H_8\ (Toluol)$$

geht diese Spaltung aber ohne Wasserstoffabgabe vor sich, d. h. die Rolle, die das Selen dabei spielen soll, ist nicht ersichtlich.

Wir haben deshalb die Verbindung I der gleichen Temperatureinwirkung ohne Selen unterworfen und es ergab sich folgendes Bild: Es wurden isoliert 9,8% Toluol (der Anteil des gebildeten Toluols ist sicher höher, da die Isolierung mit Verlusten verbunden war, s. Beschreibung der Versuche); 30,4% einer dünnflüssigen Verbindung von der Zusammensetzung $C_{12}H_{14}O$; 40,2% 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-naphthalin (II); eine kleinere Menge (16%) einer öligen Fraktion, die nicht weiter untersucht wurde.



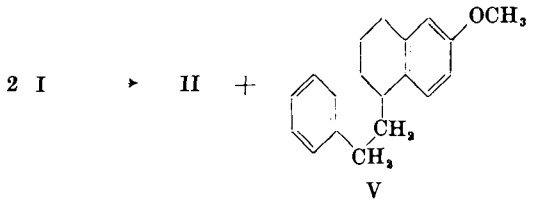
IV

Die Verbindung $C_{12}H_{14}O$ konnte durch Dehydrierung mit Schwefel in das schon genannte 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) übergeführt werden und ist identisch mit dem 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-naphthalin (IV), das S. Maier[4]) beschrieben hat.

Dieses Ergebnis ist in mehrfacher Hinsicht überraschend. Erstens tritt hier eine hydrierte Form von III auf, zweitens ist die Ausbeute an IV nahezu doppelt so hoch wie an III bei Anwesenheit von Selen und drittens entsteht in sehr großer Menge die Verbindung II, die auch bei der Dehydrierung von I mit Schwefel oder Selen das Hauptprodukt darstellt.

[4]) Dissertation Erlangen (Mai 1951).

Alle diese Ergebnisse schienen auf den ersten Blick ganz ohne Zusammenhang zu sein. Der Anstoß zu einer zwanglosen Deutung kam dann von einer ganz anderen Versuchsrichtung. In unserer vorigen Mitteilung[1]) erwähnten wir eine Isomerisierung von I durch Zinntetrachlorid. Die Versuche zur Klärung dieser Erscheinung sind noch nicht abgeschlossen. Es kann aber schon jetzt mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, daß dabei eine Disproportionierung nach dem Schema:

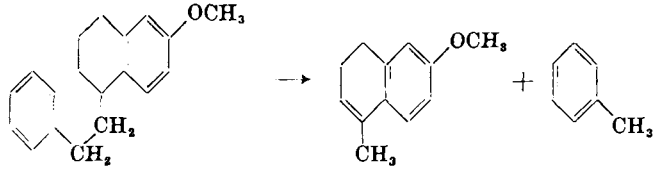


V

stattfindet. Wir fanden in der Literatur zwei andere Beispiele[5, 6]) für die Disproportionierung ähnlicher Dihydro-naphthalin-Derivate.

Wir vermuten nun, daß bei etwa 300° die gleiche Disproportionierung vor sich geht, wie unter der katalytischen Wirkung von Zinntetrachlorid bei Raumtemperatur.

Die Isolierung von 40% der Verbindung II deutet auf fast 100-proc. Disproportionierung hin. Die Verbindung V zerfällt zum Teil (etwa 60%) in IV und Toluol. Der Rest von V ist wahrscheinlich in der vorne genannten öligen Fraktion enthalten.



V IV

Durch Hydrierung von I wurde erstmalig das 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (V) als ölige Verbindung gewonnen und der gleichen thermischen Behandlung unterworfen. Es trat zu 30% Spaltung in Toluol und IV ein, das durch Schwefel-Dehydrierung in das kristalline III übergeführt werden konnte.

Bei Gegenwart von Selen läuft neben der Disproportionierung von I als Konkurrenzreaktion die Dehydrierung zur Verbindung II.

[5]) R. Robinson und J. M. C. Thompson, Chem. Soc. **1938**, 2009.
[6]) E. Hardegger, D. Redlich und A. Gal, Helv. **28**, 628 (1945).

Dadurch wird die Bildung von V zurückgedrängt, das außerdem neben der thermischen Spaltung auch Selen-Dehydrierung zu II erfahren kann. Daher stammt die 65-proc. Ausbeute an II (statt 40% durch Disproportionierung allein) und daraus erklärt sich auch die geringere Ausbeute an Spaltprodukten.

Schließlich wurde noch geprüft, ob die Verbindung II selbst durch thermische Behandlung definierte Spaltprodukte liefert. Es konnten aber lediglich 31% unverändertes II wiedergewonnen werden, daneben war tiefgehende Zersetzung zu kohligen Produkten eingetreten.

Eine Beobachtung läßt sich durch den angeführten Reaktionsverlauf nicht befriedigend erklären: Das bei Anwesenheit von Selen entstandene III bereitet bei der Reinigung erhebliche Schwierigkeiten, während durch Schwefel-Dehydrierung von IV, das aus der thermischen Behandlung von I oder V stammt, ein 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) gewonnen werden kann, das nach wenigen Reinigungsoperationen bereits schmelzpunkts- und analysen-rein ist. Vermutlich läuft bei der Einwirkung von Selen in geringem Umfang noch eine Spaltung zum Nerolin oder 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin oder zu beidem nebenher. Das gleichzeitig entstandene Toluol ließ aber keine Verunreinigung durch Homologe (Aethylbenzol bzw. Benzol) erkennen. Bei der Einwirkung von Selen auf IV unter den Temperaturbedingungen der anderen Versuche konnte aber auch keinerlei Bildung von Nerolin beobachtet werden, d. h. eine nachträgliche Methylgruppen-Abspaltung aus IV oder III tritt nicht ein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in dem hier untersuchten Falle die Seitenketten-Abspaltung durch thermischen Zerfall einer durch Disproportionierung entstandenen wasserstoffreicheren Verbindung zustande kommt, während der Einfluß des Selens sich auf die Dehydrierung eines der Spaltprodukte beschränkt. Nebenher wirkt jedoch das Selen wahrscheinlich noch in geringem Umfange spezifisch spaltend auf das Molekül ein unter Bildung homologer Spaltprodukte.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Dehydrierung von 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalin (I) mit Selen

5 g Substanz, die durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt worden waren, wurden in einem Carius-Rohr mit 2,7 g Selen folgendem, bei allen Versuchen eingehaltenen Temperaturgang ausgesetzt: 2½ Stunden bei 300—310°; 2½ Stunden bei 330—340°; 2 Stunden bei 350—360°. Das Carius-Rohr steckte senkrecht in

einem elektrisch beheizten Röhrenofen, dessen Temperatur ständig mit Hilfe eines genauen Pyrometers kontrolliert werden konnte. Die Beheizung des Ofens wurde durch einen vorgeschalteten Schiebewiderstand reguliert. In das obere offene, weit herausragende Ende des Rohres war ein Kühlzapfen mit Wasserdurchlauf eingehängt.

Das Reaktionsprodukt wurde direkt der Destillation unterworfen:

1. Fraktion: Sdp. 50—55° bei etwa 50 mm, dünnflüssig, farblos. 0,25 g (14,3% d. Th.) zum 2,4,6-Trinitro-toluol nitriert, Schmp. 80,5—81,5°. Mischschmp. mit reinem 2,4,6-Trinitro-toluol 81,5—82°.

$C_7H_5O_6N_3$ (227,1) Ber. N 18,50 Gef. N 17,96

2. Fraktion: Sdp. 141—148°/$_{10}$, Ausbeute 0,55 g (17% d. Th.) wird sofort kristallin. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol und Sublimieren erhält man Kristalle vom Schmp. 48—49°. Der Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) ergab keine Depression.

$C_{12}H_{12}O$ (III) (172,2) Ber. C 83,68 H 7,03
Gef. » 83,42 » 6,73

3. Fraktion: Sdp. 194—200°/$_{1,5}$, Ausbeute 3,2 g (64,5% d. Th.) dickes gelbliches Öl, das allmählich kristallin wird. Wird aus Alkohol umkristallisiert. Durch Schmp. und Mischschmp. wird Identität mit 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-naphthalin (II) bewiesen. Näheres dazu bei[1]).

Thermische Spaltung des 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalins (I)

5 g Substanz werden wie beschrieben, jedoch ohne Selen, lediglich mit einem Stückchen reinem Bimsstein zur Verhinderung von Siedeverzügen erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde direkt der Destillation unterworfen:

1. Fraktion: Sdp. um 70° bei etwa 50 mm; Ausbeute 0,17 g (9,8% d. Th.) (trotz Kühlung trat in der Vorlage ein erhebliches Verdunsten ein; die tatsächliche Ausbeute liegt daher höher) dünnflüssig, farblos. Zum 2,4,6-Trinitro-toluol nitriert, Schmp. 81—81,5°. Mischschmp. mit reinem 2,4,6-Trinitro-toluol 82°.

$C_7H_5O_6N_3$ (227,1) Ber. N 18,50 Gef. N 18,18

2. Fraktion: Sdp. 134—138°/$_{10}$ Ausbeute 1,0 g (30,4% d. Th.) dünnflüssig, farblos, entfärbt Brom sofort. (Das 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydro-naphthalin (IV), das nach den Angaben von S. Maier[1]) dargestellt wird, hat den Sdp. 134—138°/$_{10-11}$.) Zur Analyse wurde nochmals destilliert, Sdp. 140 bis 143°/$_{18-19}$.

$C_{12}H_{14}O$ (IV) (174,2) Ber. C 82,71 H 8,10
Gef. » 82,20, 82,86 » 8,06, 8,11

Davon wurden 0,52 g mit 1 Aequivalent Schwefel 4 Stunden bei 200—220° dehydriert und direkt sublimiert. Nach erneuter Sublimation auf dem Wasserbad bei 10 mm und Umkristallisieren aus Methanol war die Substanz rein. Schmp. 47,5—48,5°, Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) 47—48°. Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin[2]) und ebenso mit Nerolin zeigte starke Depression.

$C_{12}H_{12}O$ (III) (172,2) Ber. C 83,68 H 7,03
Gef. » 83,74 » 7,19

---

[2]) Diese Verbindung wurde in unserem Laboratorium von H. Bayer dargestellt. Er gewann sie durch Umsetzung von 6-Methoxy-tetralon-(1) mit Äthylmagnesiumbromid, anschließende Wasserabspaltung und Schwefel-Dehydrierung. Sie schmilzt bei 61,5°.

3. Fraktion: Sdp. 191—194°/$_{1,5}$, Ausbeute 0,8 g (16%) dickes helles Öl, nicht weiter untersucht.

4. Fraktion: Sdp. 199—202°/$_{1,5}$, Ausbeute 2,0 g (40,2% d. Th.) helles Öl, nach Impfen mit 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-naphthalin (II) erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 48,5—49,5°. Mischschmp. mit der Verbindung II aus der Selen-Dehydrierung von I 49°. Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial (I), das bei 54° schmilzt, starke Depression.

$C_{19}H_{18}O$ (II) (262,3)	Ber.	C 86,98	H 6,92
	Gef.	» 86,95, 86,89	» 7,08, 6,97

6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (V)

5 g 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalin (I) werden in 50 ccm Essigester mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. In 50 Min. sind 92% d. Th. an H_2 aufgenommen, darüber hinaus wird kein H_2 mehr absorbiert. Es wird vom Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Bei der Destillation des Hydrierungsproduktes wird ein geringer Vor- und Nachlauf verworfen.

Sdp. 177—180°/$_{0,4}$, Ausbeute 3,5 g (69% d. Th.) fast farbloses dickes Öl. Zur Analyse wird nochmals destilliert: Sdp. 191°/$_{0,8}$ farbloses Öl.

$C_{19}H_{22}O$ (V) (266,4)	Ber.	C 85,67	H 8,33
	Gef.	» 85,86, 85,78	» 8,28, 8,41

Thermische Spaltung von V

1,08 g Substanz wurden wie beschrieben behandelt.

Die Destillation ergab:

1. Fraktion: Sdp. 70—80°/$_{70}$, Ausbeute 0,1 g (30% d. Th.) dünnflüssig, farblos. Zum 2,4-Dinitro-toluol nitriert, Schmp. 68—69°. Mischschmp. mit reinem 2,4-Dinitro-toluol 69—70°.

$C_7H_6O_4N_2$ (182,1) Ber. N 15,38 Gef. N 14,86

2. Fraktion: Sdp. 126—130°/$_{13}$, Ausbeute 0,20 g (31% d. Th.) dünnflüssig, farblos. Es wurde wegen der geringen Menge direkt mit 0,03 g Schwefel bei 210—215° in 3 Stunden dehydriert. Nach zweimaligem Sublimieren und Umkristallisieren aus Methanol war der Schmp. 47—48°. Mischschmp. mit 6-Methoxy-1-methyl-naphthalin (III) 47—48°.

$C_{12}H_{12}O$ (III) (172,2)	Ber.	C 83,68	H 7,03
	Gef.	» 83,17	» 6,99

Aus dem Destillationsrückstand wurden 0,3 g V wiedergewonnen.

Versuche zur Synthese von Steroiden, VII. Mitt.*):

Die Synthese weiterer in 2-Stellung substituierter 6-Methoxy-tetralon-(1)-Derivate und von β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]- und β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol.

Von *Emil Buchta, Maria Klisch***), *Susanne Maier***) und *Helmut Bayer***)

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen)

(Eingelaufen am 21. Dezember 1951)

In der I. Mitteilung[1]) hatten wir über das 2-Cyclopentyl-, 2-Δ^2-Cyclopentenyl- und 2-[2'-Methyl-cyclopentyl]-tetralon-(1) berichtet. Dazu kamen in der V. Mitteilung[2]) noch das 6-Methoxy-2-cyclopentyl- und das 6-Methoxy-2-Δ^2-cyclopentenyl-tetralon-(1). Der Aufbau dieser Tetralon-(1)-Derivate gelang uns mit Hilfe der Malonester-Synthese. Unsere Bemühungen, diesen über fünf Stufen verlaufenden Synthese-Weg durch Verwendung von Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester bzw. 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester abzukürzen, hatten nur einen Teilerfolg gehabt. Während wir den Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester mit Cyclopentylbromid kondensieren und den entstandenen β-Ketocarbonsäure-methylester zum 2-Cyclopentyl-tetralon-(1)[2]) spalten konnten, gelang uns die analoge Kondensation mit dem 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester nicht.

Das negative Ergebnis mit dem Methoxy-ester veranlaßte uns, ein anderes geeignetes 6-Methoxy-tetralon-(1)-Derivat mit einem leicht gegen einen carbocyclischen Fünfring austauschbaren Substituenten in 2-Stellung zu verwenden. Es handelt sich um das 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1). Im DRP. Nr. 728103[3]) der Firma C. H. Boehringer Sohn in Ingelheim/Rhein wird es beschrieben;

*) VI. Mitteil.: B. **82**, 203 (1949).

**) Das 6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) und die Entmethylierung zum 6-Oxy-2-methyl-tetralon-(1) ist u. a. in der Diplomarbeit von Susanne Maier, experimentell abgeschlossen Mitte November 1949, beschrieben. Die Synthese des β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]- und β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols ist ein Teil der Diplomarbeit von Helmut Bayer, experimentell abgeschlossen Ende Juli 1951. Die restlichen Verbindungen dieser Mitteilung sind Inhalt der Diplomarbeit von Maria Klisch, experimentell abgeschlossen Ende März 1948.

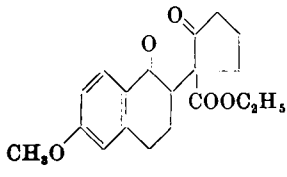
[1]) B. **81**, 247 (1948).

[2]) B. **82**, 126 (1949).

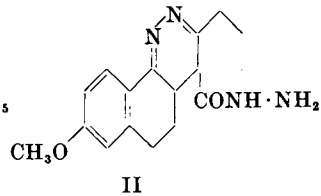
[3]) Der Firma C. H. Boehringer Sohn sei auch an dieser Stelle für die am 5. 10. 1944 erfolgte Übersendung einer Druckschrift dieses Patentes herzlichst gedankt. E. Buchta.

man erhält es in ausgezeichneter Ausbeute durch Bromierung[4]) von 6-Methoxy-tetralon-(1). Seitdem es gelungen ist, Nerolin durch Hochdruckhydrierung mit Raney-Nickel fast quantitativ in das 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin[4]) überzuführen und man schon früher daraus durch Oxydation mit Chromsäure das 6-Methoxy-tetralon-(1) gewinnen konnte, steht dieses α-Bromketon in beliebiger Menge zur Verfügung.

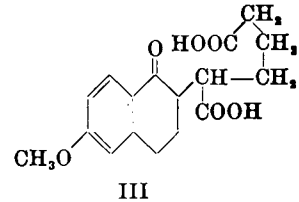
Wir haben die Kondensation des 6-Methoxy-2-brom-tetralons-(1) mit der Na-Verbindung des Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylesters in Toluol durchgeführt und erhielten das 6-Methoxy-2-[1′-keto-2′-carbäthoxy-cyclopentyl-(2′)]-tetralon-(1)[5]) (I) vom Schmp. 130°. I bildet beim Erhitzen mit Hydrazinhydrat das 3,4-Diaza-7-methoxy-1,9,10,11-tetrahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren-1-carbonsäure-hydrazid (II).



I



II



III

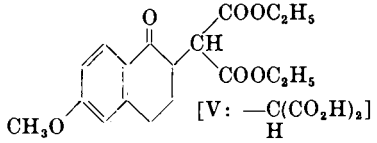
Unsere Versuche, I in das 6-Methoxy-2-[1′-keto-cyclopentyl-(2′)]-tetralon-(1) überzuführen, sind bis jetzt erfolglos geblieben. Beim Behandeln mit sauren Mitteln unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen wird I entweder unverändert zurückerhalten oder es tritt Verharzung ein. Auch der Umweg, aus der durch Säurespaltung mit alkoholischem Kali gewonnenen α-[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-adipinsäure (III) durch Kochen mit Essigsäureanhydrid das innere Anhydrid darzustellen und daraus thermisch Kohlendioxyd abzuspalten, ist nicht gangbar. Es entsteht nämlich aus III ($C_{17}H_{20}O_6$) nicht das um 1 Mol H_2O ärmere innere Anhydrid $C_{17}H_{18}O_5$, sondern eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{17}H_{16}O_4$, die also um 2 Mol H_2O ärmer ist. Die Unlöslichkeit in kalter Natriumkarbonatlösung und in kalter Natronlauge, sowie die Aufspaltung in die Ausgangssäure III durch methylalkoholisches Kali deuten darauf hin, daß ein Lacton vorliegt.

[4]) Einzelheiten über die Bromierung von 6-Methoxy-tetralon-(1) sowie über die Hochdruckhydrierung von Nerolin verdanke ich einer brieflichen Mitteilung der oben genannten Firma vom 18. 11. 1946. E. Buchta.

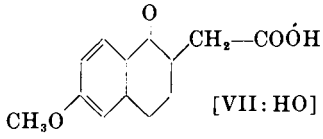
Die Hochdruckhydrierung des Nerolins ist ein Jahr später auch von G. Stork [Am. Soc. **69**, 576 (1947)] beschrieben worden.

[5]) Die analoge Umsetzung von 2-Brom-tetralon-(1) mit Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester, die zum 2-[1′-Keto-2′-carbäthoxy-cyclopentyl-(2′)]-tetralon-(1) (Sdp. 216—218°/5) führte, ist in der Dissertation von Sofie Dauner, Erlangen (März 1948) beschrieben.

Weiterhin stellten wir den [6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure-diäthylester (IV) dar durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1) mit der Na-Verbindung des Malonsäure-diäthylesters. Beim Verseifen mit methylalkoholischem Kali entsteht die [6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure (V), die nach Decarboxylierung (VI) zur [6-Oxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-essigsäure (VII) entmethyliert wurde. Dem Ester IV kommt für den Aufbau von Phenanthren-Derivaten eine gewisse Bedeutung zu.

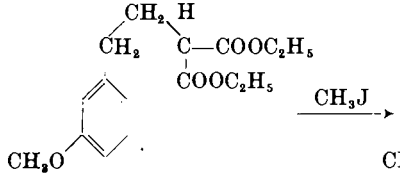


IV

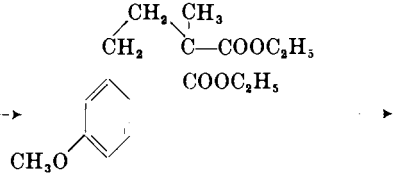


VI

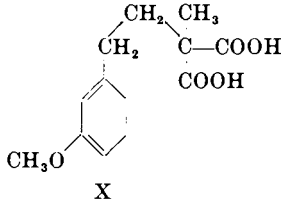
Im zweiten Teil dieser Abhandlung berichten wir über die Synthese des 6-Methoxy-2-methyl-tetralons-(1) (XII). Ausgegangen sind wir vom [β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VIII), dessen Darstellung wir in der V. Mitteilung[2]) beschrieben haben. Die Formelbilder VIII—XII veranschaulichen den Weg der Synthese.



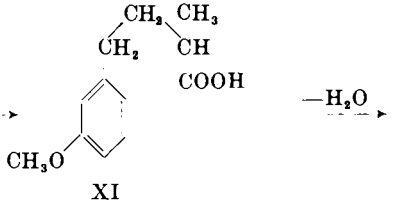
VIII



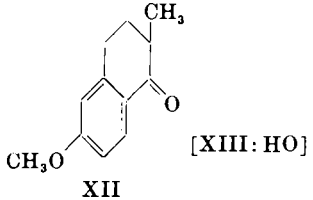
IX



X

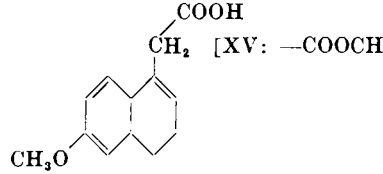


XI

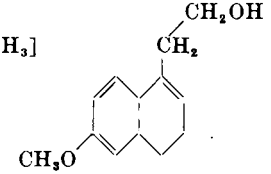


XII

In den vergangenen Jahren sind von verschiedenen Autoren[6]) mit dem 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin als Dienkomponente Synthesen nach Diels-Alder durchgeführt worden, die den Aufbau von Verbindungen mit oestrogener Wirkung zum Ziele hatten. So haben z. B. J. Heer und K. Miescher[7]), ausgehend vom Addukt mit Citraconsäureanhydrid, über viele Zwischenstufen die hochwirksame rac. α-Monodehydro-doisynolsäure darstellen können. Die von E. Dane, O. Höss, A. W. Bindseil und J. Schmitt[8]) im Jahre 1937 veröffentlichte Synthese des 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalins — aus 6-Methoxy-tetralon-(1) durch Umsetzung mit Acetylen-monomagnesium-bromid, Dehydratisierung des entstandenen Äthinylcarbinols und partielle Hydrierung — ist später von W. E. Bachmann und J. M. Chemerda[9]) modifiziert worden. K. Wunderlich[10]) benützte Mono-natriumacetylid an Stelle des Acetylen-monomagnesium-bromids. Da in beiden Fällen die Ausbeuten an Dien unbefriedigend sind, haben wir den β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI) synthetisiert und hofften durch seine Dehydratisierung das 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin besser zugänglich machen zu können. Die bisher durchgeführten Dehydratisierungsversuche waren aber ohne Erfolg. Die Synthese von XVI nimmt ihren Ausgang von dem nach Reformatzky aus 6-Methoxy-tetralon-(1), Bromessigester und Zink gewonnenen [6-Methoxy-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-essigester[11]), der nach Wasserabspaltung ein Gemisch der beiden möglichen ungesättigten Ester ergibt. Das Estergemisch wird verseift und als Hauptprodukt die 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) neben der isomeren 6-Methoxy-tetralylen-(1)-essigsäure erhalten. XIV wird mit Diazomethan in den Methylester XV übergeführt und dieser mit Lithium-aluminiumhydrid zum β-[6-Methoxy-3,4-dihydronaphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI) reduziert, dessen 3,5-Dinitrobenzoat bei 140° schmilzt. Um die Dar-



XIV [XV: —$COOCH_3$]



XVI

[6]) Literatur bei K. Miescher: Les hormones oestrogènes, de leur découverte à leur synthèse totale. Exper. **5**, 1 (1949).
[7]) Helv. **31**, 219, 229 (1948).
[8]) A. **532**, 39 (1937).
[9]) Am. Soc. **70**, 1468 (1948)
[10]) Dissertation Würzburg 1939.
[11]) A. Goertz, Dissertation Tierärztliche Hochschule Berlin 1924.

stellung von XVI hatte sich G. Haberland[12]) vergeblich bemüht.

Wir entschlossen uns zur Synthese von XVI noch aus einem anderen Grund; denn wir sehen in diesem ungesättigten Alkohol ein wichtiges Zwischenprodukt zur Synthese von 7-Methoxy-1,2,3,4,9, 10-hexahydro-phenanthren-Derivaten.

Zum Schluß berichten wir über eine einfache Synthese des β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols (XIX). Dieser Alkohol ist ein wichtiger Ausgangsstoff für die Totalsynthese des Equilenins[13]) und anderer Verbindungen vom Typus des Cyclopenteno-phenanthrens[14]). Er wurde erstmalig von J. W. Cook und Mitarbeitern[15]) auf einem mühsamen Weg dargestellt, der vom β-Naphthylamin ausging. Durch Nitrierung entstand daraus das schwerzugängliche 1-Nitro-6-amino-naphthalin, dessen Aminogruppe durch Diazotieren und Verkochen in die Hydroxylgruppe übergeführt und mit Dimethylsulfat verätherт wurde. Das entstandene 6-Methoxy-1-nitro-naphthalin wurde zum 6-Methoxy-1-amino-naphthalin reduziert und diese Verbindung durch Diazotieren und Sandmeyer-Reaktion in das 6-Methoxy-1-jod-naphthalin übergeführt. Dessen Grignardverbindung ergab bei der Umsetzung mit Äthylenoxyd den gewünschten Alkohol XIX.

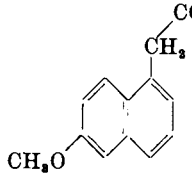
Durch A. Butenandt und G. Schramm[16]), welche von der 1-Amino-naphthalin-6-sulfonsäure (Cleve-Säure) ausgingen, wurde die Synthese des 6-Methoxy-1-jod-naphthalins verbessert. In der Folgezeit wurden von W. E. Bachmann, Wayne Cole und A. L. Wilds[17]), außerdem von A. L. Wilds und W. J. Close[18]) weitere Verbesserungen der Darstellungsvorschriften des 6-Methoxy-1-jod-naphthalins der deutschen Autoren bzw. des daraus hergestellten β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols (XIX) der englischen Autoren beschrieben. Trotz dieser Verbesserungen ist dieser Alkohol nicht leicht zugänglich und seine Darstellung erfordert einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand.

Es erschien daher wünschenswert, die oben beschriebene Reduktion des 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure-methylesters (XV) mit Lithium-aluminiumhydrid auf die entsprechende dehydrierte Verbindung (XVII) zu übertragen, um so den β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XIX) zu erhalten.

---

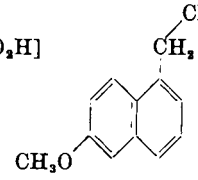
[12]) B. **69**, 1380 (1936).
[13]) W. E. Bachmann und Mitarb., Am. Soc. **61**, 974 (1939); **62**, 824 (1940).
[14]) J. W. Cook und Mitarb., Chem. Soc. **1934**, 653; **1935**, 445.
[15]) Chem. Soc. **1934**, 653.
[16]) B. **68**, 2083 (1935).
[17]) Am. Soc. **62**, 824 (1940).
[18]) Am. Soc. **69**, 3079 (1947).

Der bei der Reformatzky-Reaktion mit 6-Methoxy-tetralon-(1) erhaltene [6-Methoxy-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-essigester[11]) wurde nach einmaliger Destillation, wobei teilweise bereits Wasserabspaltung zum Gemisch der beiden möglichen ungesättigten Ester erfolgt war, zur Dehydrierung mit Schwefel verwendet. Das Produkt der Schwefel-Dehydrierung, der 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure-äthylester (XVII), enthält als Verunreinigung noch geringe



XVII

[XVIII: —CO_2H]



XIX

Mengen an 6-Methoxy-naphthol-(1), das bei der Schwefel-Dehydrierung aus 6-Methoxy-tetralon-(1) entstanden war. Das 6-Methoxy-tetralon-(1) entstammte der Reformatzky-Reaktion, bei der es sich als Verunreinigung durch Destillation nicht vom Gemisch der drei Ester abtrennen ließ. Aus diesem Grunde wurde der Ester XVII nicht direkt der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen, sondern ohne vorherige Isolierung alkalisch verseift, wodurch wir die kristalline 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure (XVIII) erhielten. Die Verbindung hatte nach Umkristallisieren aus Ligroin unter Zusatz von Tierkohle den Schmp. 155°, in Übereinstimmung mit G. Haberland[12]). Da die Säure in größeren Mengen unbequem umzukristallisieren war, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet und zur Weiterverarbeitung ein noch schwach gefärbtes Produkt verwendet. Dieses wurde der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen; die Ausbeuten betragen 80—90% d. Th. Der β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol wurde durch sein 3,5-Dinitrobenzoat[15]) charakterisiert.

Beschreibung der Versuche

6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1) (I)

1,4 g Natrium werden in 50 ccm abs. Xylol granuliert. Man gießt das Xylol ab, gibt 60 ccm abs. Toluol hinzu und versetzt auf einmal mit 10 g Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester. Das Gemisch wird bis zum Verschwinden des Natriums im Ölbad erhitzt (1 Stunde). Zu dem gebildeten Natriumsalz wird eine Lösung von 16 g 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1)[19]) in 120 ccm abs. Toluol

[19]) Beim Arbeiten mit 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1) ist größte Vorsicht geboten. Es erzeugt auf der Haut Brennen, greift die Nasenschleimhaut an, bewirkt starken Augenreiz und gleicht in diesen unangenehmen Eigenschaften dem 2-Bromtetralon-(1). [F. Straus und A. Rohrbacher, B. **54**, 55 (1921); F. Krollpfeiffer, H. Schultze, E. Schlumbohm und E. Sommermeyer, B. **58**, 1672 (1925)].

gegeben und 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, die Toluolschicht abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Äther ausgeschüttelt, beide Lösungen mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, mit Tierkohle gekocht und die Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Das zurückbleibende dunkle Öl, das beim Kühlen und Reiben fest wird, wird mit Äther verrieben und der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute an Rohprodukt 6,5 g. Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle gibt farblose Kristalle vom Schmp. 130°.

$C_{19}H_{22}O_5$ (330,4) Ber. C 69,07 H 6,71
Gef. » 68,97 » 6,68

3,4-Diaza-7-methoxy-1,9,10,11-tetrahydro-1,2-cyclopentenophenanthren-1-carbonsäure-hydrazid (II)

1 g 6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1) und 30 ccm Hydrazinhydrat werden 5 Minuten unter Rückfluß gekocht und dann über Nacht stehengelassen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt 0,4 g. Farblose Kristalle aus Alkohol, Schmp. 202—203°.

$C_{17}H_{20}O_2N_4 \cdot H_2O$ (330,4) Ber. C 61,79 H 6,71 N 16,96
Gef. » 61,72, 61,81 » 6,63, 6,74 » 17,19, 16,97

α-[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-adipinsäure (III)

10 g 6-Methoxy-2-[1'-keto-2'-carbäthoxy-cyclopentyl-(2')]-tetralon-(1) werden im Wasserbad mit einer Lösung von 19,8 g KOH in 20 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dabei dunkel und klar. Dann wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und filtriert. Die Lösung wird mit verd. H_2SO_4 angesäuert. Es scheidet sich eine dunkle ölige Masse ab. Man nimmt in Äther auf, läßt langsam eindunsten und saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab. Das bräunlich gefärbte Rohprodukt wiegt 8 g. Umkristallisieren aus 10-proc. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 165—166° unter vorherigem Sintern. Die Säure ist in kalter Natriumcarbonatlösung löslich.

$C_{17}H_{20}O_6$ (320,3) Ber. C 63,73 H 6,29
Gef. » 63,40, 63,86 » 6,52, 6,56

Lacton aus III. 10 g Säure III werden mit 40 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die in der Kälte unlösliche Säure geht beim Erwärmen in Lösung. Nach dem Erkalten wird das überschüssige Essigsäureanhydrid i. V. abdestilliert, wobei sich reichlich Kristalle abscheiden. Man versetzt mit etwas Äther, filtriert ab und wäscht mit Alkohol nach. Ausbeute an Rohprodukt 3,4 g. Aus Alkohol farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 156—157°. Unlöslich in kalter Natriumcarbonatlösung und in kalter Natronlauge.

$C_{17}H_{16}O_4$ (284,3) Ber. C 71,46 H 5,68
Gef. » 71,68, 71,76 » 5,69, 5,85

Aufspaltung des Lactons zur Säure III

1,42 g des Lactons werden in der Kälte in einer Lösung von 4 g KOH in 40 ccm Methanol gelöst. Das Lacton geht mit roter Farbe in Lösung. Dann wird noch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt; das überschüssige Methanol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Dabei entsteht eine klare bräunlich gefärbte Lösung. Beim Versetzen mit verd. Schwefelsäure scheidet sich die Säure als braune ölige Masse ab. Man nimmt mit Äther auf, wobei die Säure zum Teil schon kristallin wird, läßt den größten Teil des Äthers verdunsten, filtriert ab und trocknet an der Luft. Ausbeute an Rohprodukt 1,2 g.

Umkristallisieren aus 10-proc. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle. Die Säure scheidet sich in schönen farblosen Kristallen ab. Schmp. 165—166° unter vorherigem Sintern. Mischschmp. mit der oben beschriebenen Säure (III) 165 bis 166° unter vorherigem Sintern. (Genau das gleiche Bild wie beim Schmelzen der beiden Säuren allein.)

$C_{17}H_{20}O_6$ (320,3) Ber. C 63,73 H 6,29
Gef. » 63,58, 63,56 » 6,36, 6,30

[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure-diäthylester (IV)

1,4 g Natrium werden in 50 ccm abs. Xylol granuliert. Das Xylol wird abgegossen und durch 60 ccm abs. Toluol ersetzt. Das Ganze wird mit 10,5 g Malonsäure-diäthylester versetzt und im Ölbad 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 16 g 6-Methoxy-2-brom-tetralon-(1)[19] in 120 ccm abs. Toluol gegeben und weitere 5 Stunden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt; die wäßrige Schicht mit Äther ausgeschüttelt, beide Lösungen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Tierkohle gekocht und die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleibt eine braune dickflüssige Masse, die beim Kühlen mit Eis und Reiben mit dem Glasstab fest wird. Man versetzt mit 20 ccm eines Gemisches Äther/Petroläther (1:1) und filtriert ab. Rohausbeute 10,4 g.

Um das Rohprodukt zu reinigen, wird in Äther gelöst, mit Tierkohle gekocht, abfiltriert und das Filtrat mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation. Schmp. 66°.

$C_{18}H_{22}O_6$ (334,3) Ber. C 64,65 H 6,63
Gef. » 64,71, 65,11 » 6,73, 6,48

[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-malonsäure (V)

10 g Ester werden mit einer Lösung von 4,5 g KOH in 50 ccm Methanol versetzt und 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Die anfangs klare Flüssigkeit trübt sich allmählich und nach 20 Minuten beginnt die Ausscheidung des gebildeten Di-kaliumsalzes. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die freie Säure scheidet sich als weißer kristalliner Niederschlag ab. Ausbeute an Rohprodukt 4,5 g. Umkristallisieren aus heißem Wasser. Schmp. 148°.

$C_{14}H_{14}O_6$ (278,3) Ber. C 60,43 H 5,07
Gef. » 60,42, 60,70 » 5,12, 5,16

[6-Methoxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-essigsäure (VI)

5 g der Säure V werden in einem weithalsigen Erlenmeyerkolben im Ölbad auf 175° bis zum Aufhören der CO_2-Entwicklung erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Masse aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 171—172°. Ausbeute 3,5 g.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234,3) Ber. C 66,60 H 6,02
Gef. » 66,40, 66,74 » 6,04, 5,94

[6-Oxy-tetralon-(1)-yl-(2)]-essigsäure (VII)

10 g obiger Säure werden mit 50 ccm Eisessig und 40 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelrot gefärbte erkaltete Flüssigkeit wird dann mit Natriumkarbonatlösung versetzt bis zum pH-Wert von etwa 5. Die Säure scheidet sich dabei schwach rosa gefärbt ab. Man saugt ab und trocknet. Rohausbeute 6,7 g. Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 180 bis 181°.

$C_{12}H_{12}O_4$ (220,2) Ber. C 65,45 H 5,49
Gef. » 65,51, 65,67 » 5,50, 5,58

[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-methyl-malonsäure-diäthylester (IX)

In einem 250 ccm-Schliffkolben, versehen mit Tropftrichter und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr, werden zu 100 ccm abs. Toluol und 5,8 g Kalium 45 g [β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VIII) gegeben. Unter Selbsterwärmung und lebhafter Wasserstoffentwicklung schmilzt das Kalium. Bei Nachlassen der Reaktion erwärmt man langsam im Ölbad auf 130—135° und hält zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Stunden auf dieser Temperatur. Die Kaliumverbindung scheidet sich dabei in fester Form ab. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches versetzt man nach und nach mit 70 g Methyljodid. Unter Erwärmen und Aufsieden setzt die Reaktion ein, wobei die grobkristalline Kaliumverbindung verschwindet und eine weiße Emulsion entsteht. Nach 5-stdg. Kochzeit (Ölbad 120—130°) und Erkalten des Reaktionsgemisches wurde mit 50 ccm Wasser zersetzt. Die beiden Schichten werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Na_2SO_4 destilliert man den Rückstand, nach Abdampfen des Lösungsmittels, im Hochvakuum. Sdp. 152—153°/$_{0,6-0,7}$. Ausbeute 41 g (87% d. Th.).

$C_{17}H_{24}O_5$ (308,4) Ber. C 66,22 H 7,85
Gef. » 66,65 » 7,69

[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-methyl-malonsäure (X)

Zu 15 g Ätzkali, gelöst in 20 ccm Wasser, gibt man 19,2 g des obigen Esters, gelöst in 50 ccm Methanol. Nach 24-stdg. Kochen unter Rückfluß läßt man abkühlen und destilliert das Methanol ab. Versetzt man nun mit Wasser und macht die gut gekühlte Lösung mit Salzsäure (1:1) sauer, dann scheidet sich die substituierte Malonsäure in schönen farblosen Kristallen ab. Nach dem Absaugen wäscht man mit Wasser und trocknet im Exsiccator. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Toluol 143°. Ausbeute 15,2 g (97% d. Th.).

$C_{13}H_{16}O_5$ (252,3) Ber. C 61,89 H 6,39
Gef. » 62,12 » 6,55

α-Methyl-γ-(3-methoxy-phenyl)-buttersäure (XI)

28 g der Säure X werden im Ölbad von 165—170° im Verlauf von 2 Stunden decarboxyliert. Anschließend destilliert man aus dem gleichen Kolben. Die Buttersäure geht als zähes Öl vom Sdp. 157,5°/$_{0,7}$ über. Ausbeute 22,5 g (98% d. Th.).

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,3) Ber. C 69,21 H 7,75
Gef. » 69,38 » 7,70

6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) (XII)

Zu 10,4 g α-Methyl-γ-(3-methoxy-phenyl)-buttersäure, die sich in einem 300 ccm Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter, befinden, gibt man 11,6 ccm Zinntetrachlorid. Luftfeuchtigkeit muß dabei ausgeschlossen werden. Die sich erwärmende Mischung färbt sich tief orange und schließlich dunkelbraunrot. Man erwärmt im Ölbad auf 125° und hält das Reaktionsgemisch 1½ Stunden im Sieden. Man läßt etwas abkühlen, gießt aber noch warm in verd. Salzsäure. Das schön weinrote Öl trennt man ab und zieht die wäßrige Phase erschöpfend mit Benzol aus. Die mit dem Öl vereinigten Benzolauszüge schüttelt man mit etwas wäßriger Kalilauge durch, um noch vorhandenes Ausgangsmaterial zu entfernen. Nach dem Abtrennen der Benzolschicht und Durchschütteln mit Wasser trocknet man dieselbe über wasserfreiem Na_2SO_4. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 130—132°/$_{0,5}$. Ausbeute 8,9 g (99% d. Th.).

$C_{12}H_{14}O_2$ (190,2) Ber. C 75,76 H 7,42
Gef. » 75,69 » 7,36

Oxim. Eine Lösung von 2 g 6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) in 20 ccm Pyridin wird mit 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid 4 Stunden im Wasserbad auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsprodukt in gut gekühlte verd. H_2SO_4. Durch gutes Kühlen und Reiben mit dem Glasstab erhält man schließlich eine kristalline Abscheidung. Man filtriert und wäscht mit Wasser nach. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Chloroform erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 97,5°.

$C_{12}H_{15}O_2N$ (205,3) Ber. N 6,83 Gef. N 6,64

6-Oxy-2-methyl-tetralon-(1) (XIII)

9,5 g 6-Methoxy-2-methyl-tetralon-(1) werden in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 100 ccm Bromwasserstoffsäure der Dichte 1,49 versetzt und 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Es entsteht eine dunkelrote Lösung. Durch Abkühlen und Kristallkeimbildung scheidet sich die Verbindung bereits schön kristallin ab. Durch Zugabe von Wasser wird die Abscheidung vervollständigt. Man saugt ab und trocknet. Ausbeute 7,8 g (89% d. Th.). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser-Methanol (3:1) erhält man schöne farblose Blättchen vom Schmp. 160°.

$C_{11}H_{12}O_2$ (176,2) Ber. C 74,97 H 6,87
Gef. » 74,97 » 7,00

6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV)

Die Darstellung geschieht im wesentlichen nach der Vorschrift von A. Goertz[11]). Aus 35,0 g 6-Methoxy-tetralon-(1), 55 g Bromessigester und 17,5 g Zinkspänen werden durch Reformatzky-Reaktion und anschließender Dehydratisierung mit Acetylchlorid, 29 g eines Estergemisches erhalten, das die beiden möglichen, durch Wasserabspaltung entstandenen, ungesättigten Ester enthält. Dieses Gemisch übergießt man mit 130 ccm 20-proc. methanolischer Kalilauge und erhitzt auf dem Wasserbad 4 Stunden unter Rückfluß. Anschließend destilliert man den größten Teil des Methanols ab, nimmt das zurückgebliebene Kaliumsalz in 150 ccm Wasser auf und filtriert. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man ein Gemisch der beiden isomeren Säuren vom Schmp. 76 bis 77° und 182—183°, welches meist als ein dunkel gefärbtes Öl anfällt. Die Kristallisation und Trennung der beiden Säuren bereitet meist Schwierigkeiten. Bei folgender Arbeitsweise gelingt es, die Kristallisation und Trennung gut durchzuführen.

a) Von dem beim Ansäuern des Verseifungsversuches anfallenden Öl gießt man die sauer reagierende wäßrige Phase ab und spült zweimal mit Wasser nach. Die zurückgebliebene Schmiere übergießt man mit Benzol und bringt sie durch Verreiben mit einem Glasstab in Lösung. In einem Scheidetrichter trennt man die benzolische Lösung von einem geringen Anteil wäßriger Phase ab, trocknet mit Na_2SO_4 und engt sie bei leichtem Vakuum bei nicht mehr als 50° ein. Die eingeengte Benzollösung versetzt man mit so viel Petroläther, daß sich eine auftretende Trübung eben noch auflöst. Nach einigem Stehen (evtl. Animpfen) kristallisiert die 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) in großen Kristallen aus. Im Laufe eines Arbeitstages gibt man laufend etwas Petroläther zu, wobei sich die abgeschiedenen Kristalle vermehren. Man saugt nach Stehen über Nacht von den Kristallen ab, engt die Mutterlauge etwas ein und überläßt sie der weiteren Kristallisation. Durch eine dritte Wiederholung dieser Operation wird eine weitere Menge der Säure XIV erhalten. Gesamtausbeute 10 g. Schmp. 75—76°.

Das so erhaltene Rohprodukt löst man in nicht zu wenig Benzol und gibt in der Wärme so viel Petroläther zu, bis eine ölige Emulsion eben noch verschwindet. Ein Animpfen ist meist nicht nötig. Die Verbindung kristallisiert in großen

Kristallbüscheln aus. Sie wird abgesaugt, einmal kurz mit Benzol-Petroläther (1:1) gewaschen und dann getrocknet. Schmp. 76—77°. Die Säure XIV ist in Äther sehr gut löslich.

Bei der soeben beschriebenen Aufarbeitung gelingt die Isolierung der isomeren 6-Methoxy-tetralylen-(1)-essigsäure, die neben der Säure XIV nur in kleiner Menge vorliegt, nicht. Nach folgendem Verfahren kann man sie von der Säure XIV abtrennen.

b) Das beim Ansäuern des Verseifungsversuches anfallende Öl wird in Äther gelöst, die ätherische Lösung im Scheidetrichter von einer geringen wäßrigen Schicht abgetrennt und dann mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei $< 50°$ nimmt man das zurückgebliebene dunkle Öl in wenig Methanol auf, tropft zu dieser Lösung unter Eiskühlung so lange Wasser zu, bis eine ölige Trübung auftritt und bringt diese durch einige Tropfen Aceton eben wieder in Lösung. Wenn man dabei unter Eiskühlung mit einem Glasstab kratzt, tritt die Kristallisation rasch ein. Durch einige Tropfen Wasser kann sie vervollständigt werden. Man läßt eine Stunde stehen, saugt die körnigen Kristalle ab, wäscht auf der Nutsche kurz mit Methanol-Wasser (1:1) nach und saugt trocken. Dieses rötlich gefärbte Rohprodukt hat den Schmp. 178—180°. Ausbeute 1,2 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (10:1) unter Tierkohlezusatz und nochmaligem Umkristallisieren aus Ligroin-Toluol (10:1) unter Tierkohlezusatz schmilzt die Verbindung zwischen 182—183° unter CO_2-Entwicklung, in Übereinstimmung mit A. Goertz[11]). Die Säure ist in Äther unlöslich.

Aus den Mutterlaugen kann man jetzt nach dem Verfahren a) die Säure XIV gewinnen.

Methylester (XV). 14,0 g der Säure XIV vom Schmp. 76—77° werden spatelweise in eine aus 18 g Nitroso-methylharnstoff bereitete Diazomethanlösung eingetragen. Die Veresterung erfolgt unter intensiver Stickstoffentwicklung sofort. Nach Abdampfen des Äthers wird der ölige Rückstand i. V. destilliert. Bei 1,0 mm geht die Verbindung zwischen 175—180° als ein schwach gelbliches Öl über. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232,3)	Ber.	C 72,76	H 6,94
	Gef.	» 72,17, 72,45	» 6,67, 6,97

β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI)

In einen mit Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr versehenen 500 ccm-Dreihalskolben werden 150 ccm abs. Äther und 2,78 g Lithium-aluminiumhydrid gebracht und 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nachdem man den Reaktionskolben mit Eis-Kochsalz gekühlt hat, tropft man die Lösung von 15,7 g XV in 50 ccm abs. Äther langsam unter Rühren zu. Anschließend rührt man unter weiterer Kühlung noch 1 Stunde und läßt dann vorsichtig 15 ccm Essigsäureäthylester zur Zerstörung überschüssigen Lithium-aluminiumhydrids zutropfen. Nachfolgend tropft man langsam 35 ccm gesättigter Ammonchloridlösung zu, wobei sich der gebildete Hydroxydschlamm klar vom Äther trennt. Die ätherische Schicht wird über ein Filter abdekantiert, die zurückbleibende schlammige Masse 3—4mal mit je 30 ccm Äther nachgewaschen und die vereinigten Ätherextrakte auf dem Wasserbad eingedampft. Die Vakuumdestillation ergibt bei geringem Vor- und Nachlauf ein gelbliches Öl, das zwischen 163—164°/$_{1,0-1,2}$ überdestilliert. Ausbeute 12,3 g (90% d. Th.).

Nach einigem Stehen beginnt das Öl zu einer farblosen kristallinen Substanz zu erstarren, die bei etwa 35° unscharf schmilzt. Die Verbindung entfärbt Kaliumpermanganat in Eisessig, sowie Brom in Tetrachlorkohlenstoff sofort.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204,3)	Ber.	C 76,41	H 7,89
	Gef.	» 76,22, 76,87	» 7,77, 7,80

3,5-Dinitrobenzoat von XVI. 0,51 g des Alkohols XVI und 0,68 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid werden in einem geräumigen Reagensglas in 25 ccm abs. Benzol gelöst, wobei sofort eine blutrote Färbung auftritt. Unter Eiskühlung werden dann 10 ccm wasserfreies Pyridin zugegeben, 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen und zum Schluß noch 5 Min. auf 60—70° erwärmt. Nach Abkühlen wird im Scheidetrichter einmal mit 50 ccm Wasser, fünfmal mit verd. Salzsäure und fünfmal mit verd. Natronlauge gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird die benzolische Schicht eingedampft, wobei das 3,5-Dinitrobenzoat sich als braungelbe Kristallmasse abscheidet. Die Verbindung läßt sich aus Benzol-Petroläther und aus Ligroin umkristallisieren, am besten jedoch aus Aceton, dem man wenig Wasser zugesetzt hat. Sie kristallisiert in eigelben Nädelchen, die man mit wenig Aceton-Wasser (10:1) wäscht und nach dem Trockensaugen bei 100° und 0,5 mm 1 Stunde lang trocknet. Schmp. 140°.

$C_{20}H_{18}O_7N_2$ (398,4) Ber. N 7,03 Gef. N 6,80

6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure (XVIII)

Das bei der Reformatzky-Reaktion aus 70 g 6-Methoxy-tetralon-(1) erhaltene Gemisch von [6-Methoxy-1-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-essigsäureäthylester und den daraus durch Wasserabspaltung entstandenen beiden ungesättigten Estern (58,0 g) wird in einem Rundkolben mit eingeschliffenem Steigrohr mit 7,5 g Schwefel vermischt und in einem Ölbad auf 200—210° erhitzt. Nach Einsetzen der kräftigen H_2S-Entwicklung hält man noch 1½ Stunden lang auf dieser Temperatur und erhöht sie dann noch auf 230—240° ½ Stunde lang. Nach Beendigung der H_2S-Entwicklung läßt man abkühlen, versetzt den rotbraunen Kolbeninhalt mit 80 ccm Methanol und läßt 30 Min. stehen. Dabei kristallisiert Schwefel aus. Man saugt davon ab, gibt zu dieser Methanollösung weitere 80 ccm Methanol und versetzt das Ganze mit der Lösung von 39 g KOH in 60 ccm Wasser. Nach Einbringen eines Siedestabes wird jetzt 2 Stunden unter Rückfluß auf einem Wasserbad gekocht. Anschließend destilliert man den größten Teil des Methanols ab, wobei man wegen des lästigen Stoßens einen geräumigen Rundkolben benützt. Den zurückbleibenden Brei löst man in 800 ccm Wasser, filtriert von Ungelöstem ab und säuert die alkalische Lösung, unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren, mit halbkonzentrierter Salzsäure langsam an. Von der zum Teil schmierig ausfallenden Säure XVIII dekantiert man die überstehende Flüssigkeit ab und löst die Schmieren im Becherglas mit gesättigter Sodalösung. Diese Lösung wird sodann dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nun bringt man in ein 2 l-Becherglas 130 ccm konz. Salzsäure, 200 ccm Wasser und etwa 100 g Eis und kühlt von außen mit Eis-Kochsalzmischung. Unter ständigem Rühren gießt man dann langsam obige Sodalösung ein. Dabei wartet man jedesmal ab, bis die Säure XVIII kristallin geworden ist. Es wird gut abgenutscht und die feinkristalline, stark wasserhaltige Masse im Trockenschrank bei 100—110° getrocknet. Man erhält auf diese Weise ein feinpulvriges und noch schwachgefärbtes Produkt, das in diesem Zustand weiterverarbeitet werden kann. Ausbeute 48 g.

Beim Umkristallisieren obigen Produktes aus Ligroin (Sdp. 150°) erhält man die Säure XVIII in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 155°, in Übereinstimmung mit G. Haberland[12]).

β-*[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohol* (XIX)

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen und gegen Luftfeuchtigkeit geschützten Dreihalskolben von 1 l Inhalt werden 7,0 g Lithium-aluminiumhydrid mit 450 ccm abs. Äther 5 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend läßt man aus dem Tropftrichter die Lösung von 37,0 g 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure (XVIII) in 200 ccm trockenem Dioxan so

zutropfen, daß der Äther ständig im Sieden bleibt. Anschließend erhitzt man auf dem Wasserbad noch 45 Min. lang zum gelinden Sieden. Unter Eiskühlung tropft man dann vorsichtig 30 ccm Wasser zu und dann unter weiterem Rühren die eiskalte Mischung von 50 ccm konz. Schwefelsäure mit 200 ccm Wasser. Dabei erfolgt Lösung des Hydroxydschlammes. Man trennt die wäßrige Schicht im Scheidetrichter ab, wäscht die Ätherlösung zweimal mit Sodalösung, äthert die wäßrigen Schichten zweimal aus und trocknet die vereinigten Ätherauszüge mit Na_2SO_4. Den Äther destilliert man ab und unterwirft den verbleibenden Rückstand der Vakuumdestillation. Bei geringem Vor- und Nachlauf destilliert die Verbindung zwischen 152—156°/$_{0,05}$ als eine schwach gelbliche ölige Flüssigkeit über. Ausbeute 31,7 g (90% d. Th.).

$C_{13}H_{14}O_2$ (202,2)	Ber.	C 77,20	H 6,98
	Gef.	» 77,05	» 7,22

3,5-Dinitrobenzoat. Etwa ½ g des Alkohols XIX wird in einem kleinen Reagensglas mit einem geringen Überschuß an 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und wenig Pyridin versetzt und 1 Min. lang auf 100° erwärmt. Beim Abkühlen kristallisiert das Benzoat bereits aus. Man saugt ab, wäscht auf der Nutsche öfters mit verd. Salzsäure, dann mit verd. Natronlauge und zuletzt mit viel Wasser aus und saugt trocken. Man kristallisiert aus Toluol unter Tierkohlezusatz um, wobei man körnige Kristalle von braunroter Farbe erhält, die man 1 Stunde bei 100° und 0,05 mm trocknet. Die Kristalle schmelzen bei 172—173° unscharf und werden daher wieder in der Wärme in wenig Dioxan gelöst. Zu dieser heißen Lösung tropft man langsam Benzol zu. Oft schon in der Wärme bilden sich lange Kristallfäden von hellgelber Farbe. Nach Absaugen und einstündigem Trocknen bei 0,01 mm liegt der Schmp. bei 175—177°, in Übereinstimmung mit J. W. Cook und Mitarbeitern[15]).

$C_{20}H_{16}O_7N_2$ (396,3)	Ber.	C 60,61	H 4,07
	Gef.	» 60,82	» 4,29

Nachtrag vom 25. Januar 1952. Inzwischen haben wir gefunden, daß auch die freie 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) selbst mit Lithium-aluminiumhydrid zum β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (XVI) reduziert werden kann.

4,86 g Lithium-aluminiumhydrid werden in 200 ccm abs. Äther suspendiert; dazu läßt man unter Rühren bei einer Innentemperatur von — 5° bis — 10° langsam die Lösung von 24,8 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)-essigsäure (XIV) in 170 ccm abs. Äther zutropfen. Anschließend rührt man den zusammengeballten Kolbeninhalt noch 1 Stunde bei 0°, läßt dann unter weiterer Kühlung langsam 20 ccm Essigester zutropfen und hernach 70 ccm gesättigte Ammonchloridlösung. Man trennt die ätherische Schicht ab, äthert die wäßrige Phase mehrmals nach und dampft die vereinigten Ätherlösungen nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ein. Bei geringem Vor- und Nachlauf destilliert der β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol bei 152—153°/$_{0,1}$ als ein schwach gelbliches Öl über. Ausbeute 18,0 g (78% d. Th.). Nach einiger Zeit erstarrt das Öl zu einer farblosen Kristallmasse, die bei Handwärme schmilzt und schlecht umzukristallisieren ist.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204,3)	Ber.	C 76,41	H 7,89
	Gef.	» 76,06	» 8,03

Das 3,5-Dinitrobenzoat, wie oben hergestellt, schmilzt bei 140—141° und zeigt keine Depression mit dem 3,5-Dinitrobenzoat des Alkohols, der durch Reduktion des Esters (XV) erhalten wird.

Das Verhalten einiger S-Acyl-aminomercaptane

Von *Theodor Wieland* und *Ekkehart Bokelmann*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 31. Dezember 1951)

Das von F. Lynen in der Natur aufgefundene Prinzip der energiereich gebundenen „aktivierten" Essigsäure[1]), die sich als S-Acetylderivat des Coenzyms A erwiesen hat, konnte in unserem Laboratorium erfolgreich auf Carbobenzoxy-aminosäuren[2]) und Aminosäuren[3]) übertragen werden, die sich durch Bindung an Thiophenol in energiereiche Ausgangsstoffe für Amid- und Peptid-Synthesen überführen ließen. Im Bestreben zellverwandtere Modellsubstanzen für eine vermutete Beteiligung einer Sulfhydrylverbindung bei der biologischen Peptid-Synthese zu gewinnen, haben wir nun versucht, S-Amino-acyl-Verbindungen des als Baustein des Coenzyms A erkannten Cysteamins (Thioaethanolamin, I) und seines N-Dimethylderivats (II) darzustellen, um ihre Stabilität in wäßriger Lösung kennenzulernen. Wir haben zu diesem Zweck die S-Acylierungsmethode mit Säurechloriden angewendet und sie, bevor wir Aminosäurechloride zum Umsatz brachten, am Cysteamin zunächst mit Acetylchlorid ausprobiert.

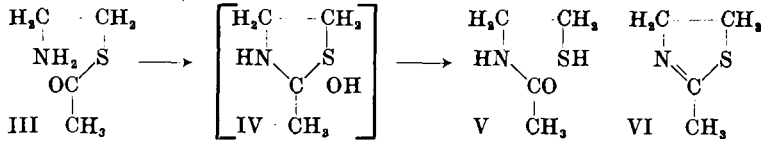
$H_2N—CH_2—CH_2—SH$ (I) $(CH_3)_2N—CH_2—CH_2—SH$ (II)

S-Acylverbindungen des Cysteamins (I)

Zu deren Synthese sollte die Aminogruppe nicht substituiert werden, sie mußte aber trotzdem vor dem Angriff durch das Säurechlorid geschützt sein. Diese Aufgabe war recht einfach zu lösen, da sich zeigte, daß das trockene Hydrochlorid von I beim kurzen Erwärmen mit überschüssigem Acetylchlorid unter kräftiger HCl-Entwicklung nahezu quantitativ in das gewünschte S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid (III) überging. Die Verwendung von Essigsäureanhydrid liefert III nur in geringer Ausbeute, während die Hauptmenge in eine in Alkohol leicht lösliche Substanz übergeht. Wir vermuten, daß sich dabei ein Salz des schon von Gabriel[4]) beschriebenen 2-Methylthiazolins (VI) bildet, dessen Hydrochlorid wir nach der Einwirkung von Acetylchlorid auf N-Acetyl-cysteamin

[1]) F. Lynen und E. Reichert, Ang. Ch. **63**, 47 (1951); F. Lynen, E. Reichert und L. Rueff, A. **574**, 1 (1951).
[2]) Th. Wieland, W. Schäfer und E. Bokelmann, A. **573**, 99 (1951).
[3]) Th. Wieland und W. Schäfer, Ang. Ch. **63**, 146 (1951).
[4]) Ber. **24**, 1117 (1891).

isolieren konnten. Verbindung III verbraucht in saurer, frisch hergestellter wäßriger Lösung kein Jod und ist in 2n-HCl stabil. Die *wäßrige Lösung vom p_H 4 zeigt hingegen nach einigen Minuten deutlichen Jodverbrauch und somit Acetylabspaltung und mit Nitroprussidnatrium nach Zusatz von schwachem Alkali eine* praktisch momentane Farbreaktion. Darin unterscheidet sie sich von S-Acetyl-CoA und seinen von Lynen[5]) untersuchten Modellsubstanzen, S-Acetyl-β-mercaptopropionsäureester und N, S-Diacetyl-cysteamin[6]), die in Gegenwart von NH_4OH eine verzögerte Nitroprussidreaktion zeigen, wobei das allmähliche Auftreten der Farbe von der relativ kleinen Hydrolyse- oder Aminolyse-Geschwindigkeit herrührt. Es hat sich nun gezeigt, daß die Hydrolyse des S-Acetyl-cysteamins in schwach alkalischer Lösung nicht unter Freiwerden von Acetat verläuft, sondern als Aminolyse durch die Aminogruppe des Cysteamins zu formulieren ist. In solchen Spaltungsansätzen konnte nämlich eindeutig durch Papierchromatographie N-Acetyl-cysteamin (V) nachgewiesen werden, wogegen vom Cysteamin, das als Hydrolyseprodukt zu erwarten wäre, keine Spur gebildet worden war. Die außerordentlich erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber einer bimolekularen aminolytischen Spaltung, z. B. der von N, S-Diacetyl-cysteamin in alkalischer Lösung, in Gegenwart eines großen Überschusses an Ammoniak, zwingt zur Vorstellung, daß es sich bei der hier beobachteten Reaktion um eine intramolekulare Abwanderung des Acetylrestes aus seiner energiereichen S-Bindung an die Aminogruppe derselben Molekel handelt, eine Reaktion, die durch die räumlich günstige Lage der Donator- zur Acceptorgruppe hervorgerufen wird.



Auch in saurer Lösung läßt sich das Freiwerden der SH-Gruppe, und zwar jodometrisch feststellen. Daß auch hier Entacetylierung des Schwefels vor sich geht, zeigt sich schon beim Versuch, die Verbindung papierchromatographisch zu charakterisieren. In den Chromatogrammen ließ sich nämlich, auch bei Verwendung von sauren Lösungsmitteln, keine S-Acetylverbindung feststellen. Wir haben die Abspaltung des S-Acetylrestes bei verschiedenen p_H-Werten kinetisch verfolgt und gefunden, daß in n-HCl in einer Stunde bei 15° nur 2,5% der eingesetzten S-Acetylverbindung als Mercaptan mit Jod titrierbar waren. Bei p_H 4 waren nach dieser Zeit allerdings

[5]) A. **574**, 33 (1951).
[6]) R. Kuhn und G. Quadbeck, Ber. **84**, 844 (1951).

bereits 47% gespalten und bei p_H 5 war die Spaltung schon nach 50 Minuten vollständig (Fig. 1).

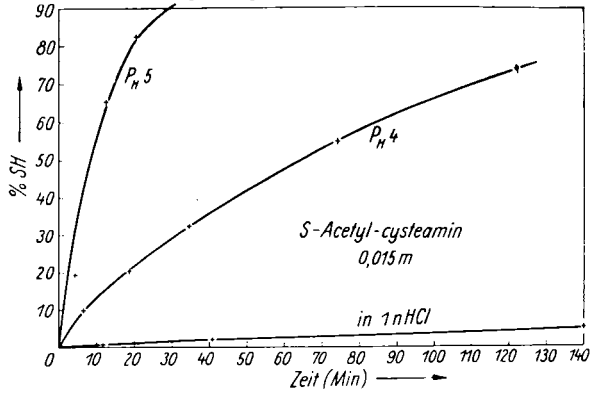
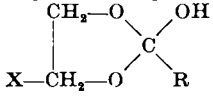


Fig. 1. Acetylabspaltung vom Schwefel des Cysteamins in 0,015 m-Lösung bei 15° bei verschiedenem p_H.

Auch in saurem Medium handelt es sich in erster Linie um eine Umacetylierungsreaktion, da als Hauptprodukt papierchromatographisch ebenfalls N-Acetyl-cysteamin nachgewiesen werden konnte. Die genaue Messung der Kinetik bei verschieden konzentrierten Ansätzen erlaubt den Schluß, daß auch hier die Acetylierung der Aminogruppe intramolekular besorgt wird. Auch beim Erhitzen des trockenen Hydrochlorids auf 160° beobachtet man das Entweichen von HCl-Gas, wobei gleichzeitig SH-Gruppen freiwerden.

Über den Mechanismus der intramolekularen Acylwanderung wird man sich etwa folgende Vorstellung machen dürfen: Durch Reaktion der —S—CO—CH_3-Gruppe mit der räumlich günstig gelegenen Aminogruppe bildet sich ein Thiazolidinderivat (IV) als Zwischenprodukt aus, das rasch in das energieärmere Endprodukt V übergeht*). In stark saurer Lösung, wo die Konzentration an freier Aminogruppe minimal ist, da fast aller Stickstoff als Ammoniumion vorliegt, muß die Geschwindigkeit der Umlagerung klein sein, womit unsere Beobachtungen übereinstimmen. Bei Verringerung der Wasserstoffionenkonzentration nimmt die der freien Aminogruppen zu, was in einer erhöhten Umlagerungsgeschwindigkeit seinen Ausdruck findet. Man beobachtet hierbei dieselben Verhält-

*) Vgl. dazu den von E. Fischer (Ber. **53**, 1624 (1920)) als Zwischenprodukt der Acylwanderung bei Glykolen formulierten Glykol-oxymethylen-aether



dessen Existenz beim Trichloracetylglykol H. Meerwein und H. Sönke (Ber. **64**, 2375 (1931)) bewiesen haben.

nisse, wie bei der von Ratner und Clarke[7]) studierten Bildung der Thiazolidin-4-carbonsäure aus Cystein und Formaldehyd, bei der eine S-Methylolverbindung, ebenfalls schon in saurer Lösung, intramolekular mit der Aminogruppe derselben Molekel unter Ringschluß reagiert. Dabei wurde ebenfalls eine starke p_H-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt und bei p_H 4 eine unserer vergleichbare Halbwertszeit beobachtet.

Um zu beweisen, daß die Acetylübertragung beim S-Acetylcysteamin tatsächlich intramolekular abläuft, haben wir die Reaktionsgeschwindigkeit bei ein und demselben p_H in verschieden konzentrierten Lösungen verfolgt. Dabei war zu erwarten, daß die Halbwertszeiten von der Konzentration unabhängig seien, während bei der nicht von vornherein ausgeschlossenen Möglichkeit einer Acetylierung zwischen zwei Molekülen mit fallender Konzentration eine Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit hätte eintreten müssen. Zu unserer Überraschung stellte sich heraus, daß sowohl bei p_H 4 als auch bei p_H 5 in verdünnter Lösung die Umacetylierung rascher erfolgte als bei höheren Konzentrationen. Hier findet man, wie in allen untersuchten Ansätzen, zunächst einen monomolekularen Charakter, der auf den formulierten Mechanismus schließen läßt, im weiteren Verlauf wird aber eine Überlagerung durch eine zweite Reaktion deutlich, die anscheinend im konzentrierten Ansatz sich stärker bemerkbar macht und bimolekularer Natur sein muß (Fig. 2 Kurve C). Eine Aufklärung dieser Reaktion

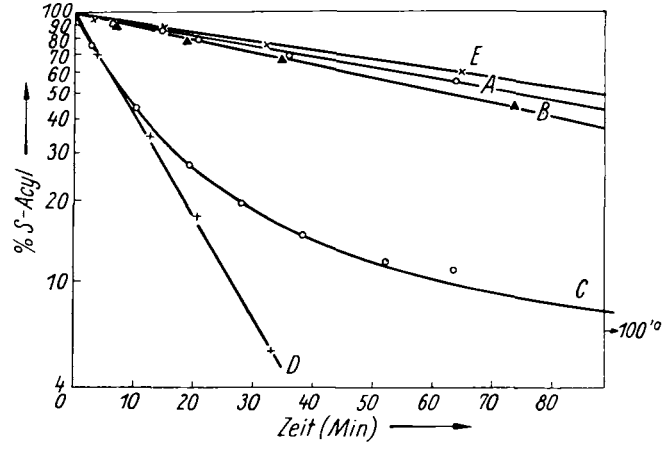


Fig. 2. Logarithmische Darstellung des Freiwerdens von SH-Gruppen bei 15°. A = III bei p_H 4 in 0,15 m-, B in 0,015 m-Lösung. C = III bei p_H 5 in 0,15m-, D in 0,015 m-Lösung. E = VIII bei p_H 5 in 0,15 m-Lösung.

[7]) Am. Soc. **59**, 200 (1937).

gab uns die papierchromatographische Analyse eines solchen Ansatzes. Es wurden nämlich neben dem Flecken des als Umlagerungsprodukt erwarteten N-Acetylcysteamins die Flecken des Cysteamins (I) und des N,S-Diacetylcysteamins (VII) CH_3—CO—NH—CH_2—CH_2—S—CO—CH_3 gefunden. Dieses wird nach dem Besprühen mit Nitroprussid-Na-lösung nach dem Einbringen des Papiers in eine Ammoniak-atmosphäre erst im Verlauf einiger Minuten deutlich sichtbar (verzögerte Nitroprussidreaktion). Es findet also in saurer Lösung des S-Acetylcysteamins nicht nur eine intramolekulare Umlagerung der Acetylgruppe vom Schwefel zum Stickstoff statt, sondern daneben auch eine Übertragung des Acetylrestes vom Schwefel einer S-Acetylcysteaminmolekel auf die SH-Gruppe von N-Acetylcysteamin, das sich im Reaktionsansatz gebildet hat. Da hierbei mit Jod titrierbare SH-Gruppen im gleichen Maß verschwinden wie entstehen, erscheint die Reaktion in konzentrierter Lösung, wo diese bimolekulare Reaktion stärker hervortritt, gehemmt. In schwach saurer Lösung wird auch Hydroxylamin durch III zu Acet-hydroxamsäure acetyliert, die sich in bekannter Weise durch ihren roten Eisenkomplex nachweisen läßt.

Es wurde nun auch das Verhalten des S-Benzoylcysteaminhydrochlorids (VIII) untersucht, dessen Darstellung auf ähnlich einfache Weise wie die von III, nämlich durch kurzes Erhitzen von Cysteamin-hydrochlorid mit einem Überschuß von Benzoylchlorid gelang. Die Verbindung lagert sich in saurer Lösung etwa 10-mal langsamer zum N-Acylprodukt um als das S-Acetylanaloge (s. Fig. 2 Kurve E). Auch in alkalischer Lösung ist die Umlagerung noch eben wahrnehmbar, wenn man bei 0° in Gegenwart von Nitroprussid-Na mit Ammoniak versetzt. Dabei sieht man das Auftreten der Farbe im Verlauf von einigen Sekunden.

H_2N—CH_2—CH_2—S—CO—C_6H_5 (VIII)

$H_3\overset{+}{N}Cl^-$—CH_2—CH_2—S—CO—CH(R)—$\overset{+}{N}H_3Cl^-$ (IX)

$H_3\overset{+}{N}Cl^-$—CH_2—CO—NH—CH_2—CH_2—SH (X)

Zu IX { a: R = H; b: R = —$CH(CH_3)_2$

Im Hinblick auf eine mögliche Beteiligung von Sulfhydrylverbindungen bei der Biogenese von Peptiden haben wir weiterhin auch die Synthese von S-Aminoacyl-Derivaten des Cysteamins in Angriff genommen. Wir fanden, daß man solche Verbindungen aus dem Hydrochlorid des Cysteamins und Aminosäurechlorid-chlorhydraten erhält, wenn man eine innig verriebene Mischung aus dem

Mercaptan und einem kleinen Überschuß des Säurechlorids in einer Reibschale im Trockenschrank zur Schmelze bringt und diese von Zeit zu Zeit mit dem Pistill gut verknetet. Nach etwa 30 Minuten hört die Entwicklung von HCl auf und die Schmelze wird glasartig. Man erhält daraus die S-Aminoacyl-cysteamin-dihydrochloride mit guter Ausbeute in gut kristallisierter Form. Diese neue Verbindungsklasse zeichnet sich durch besonders rasche intramolekulare Umlagerung zu den entsprechenden N-Aminoacylverbindungen (Aminosäure-cysteamiden) aus. Beim S-Glycyl-cysteamin-dihydrochlorid (IXa) ist die Umlagerung in 0,015 m-Lösung bei p_H 5 und 15° bereits nach 2 Minuten vollständig erfolgt. Mit Hilfe der Papierchromatographie konnte als überwiegendes Reaktionsprodukt N-Glycyl-cysteamin (X) nachgewiesen werden. Die präparative Aufarbeitung eines Ansatzes, der mit 1 Mol NaOH umgelagert war, ergab das erwartete N-Glycylcysteamin-hydrochlorid vom Schmp. 117° in einer Ausbeute von 85%. S-Valylcysteamin-dihydrochlorid (IXb) zeigt ein ähnliches Verhalten.

Derivate des N-Dimethylcysteamins (II)

N-Dimethylcysteamin-hydrochlorid wurde von Herrn H. Hornig in unserem Laboratorium durch reduzierende Oxymethylierung (Eschweiler-Clarke-Modifikation der Leuckart-Reaktion[8])) aus dem Cystamin in einer Ausbeute von 35% dargestellt. S-Acetyl- und S-Benzoyl-dimethylcysteamin-hydrochlorid sind bereits vor 13 Jahren von amerikanischen Autoren[9]) aus dem Mercaptan mit Hilfe der entsprechenden Säurechloride erhalten worden.

Wir haben diese Verbindungen auf ähnliche Weise bereitet und ihre Stabilität in wäßriger Lösung bei verschiedenem p_H untersucht. Wie beim Fehlen einer intramolekularen Acceptorgruppe zu erwarten ist, findet in saurer Lösung keine nennenswerte Spaltung statt. Auch im Alkalischen verläuft diese recht langsam. Bei p_H 7,8 sind beim Acetylderivat (XIa) nach 60 Minuten erst 17%, bei p_H 9,9 nach 60 Minuten 57% der SH-Gruppe freigeworden (s. Fig. 3). Bei Gegenwart von Aminen verläuft die alkalische Spaltung mit viel größerer Geschwindigkeit. So wird sie durch Zusatz von 5 Mol Glycin auf 1 Mol S-Acetylverbindung allerdings erst bei p_H 9,5 fast verfünffacht, wie ebenfalls aus Fig. 3 zu ersehen ist. Die bei dieser Aminolyse gebildete Acetursäure haben wir nicht direkt nachgewiesen.

S-Benzoyl-dimethyl-cysteamin (XIb) zeigt selbst in sodaalkalischer Lösung nach 12 Stunden keine Hydrolyse. Setzt man

[8]) Eschweiler, Ber. **38**, 880 (1905); Clarke, Gillespie und Weisshaus, Am. Soc. **55**, 4571 (1933).

[9]) R. R. Renshaw und Mitarb., Am. Soc. **60**, 1765 (1938).

hingegen Ammoniak zu, so kann man die Nitroprussidreaktion deutlich nach einigen Minuten beobachten. Es besteht also ein bedeutender Unterschied in der Geschwindigkeit von Hydrolyse und Aminolyse, der sich auch mit Aminosäuren als Benzoylacceptor zeigen läßt. Während eine wäßrige Lösung des S-Benzol-dimethyl-cysteamin-hydrochlorids mit Nitroprussid-Na in Gegenwart von

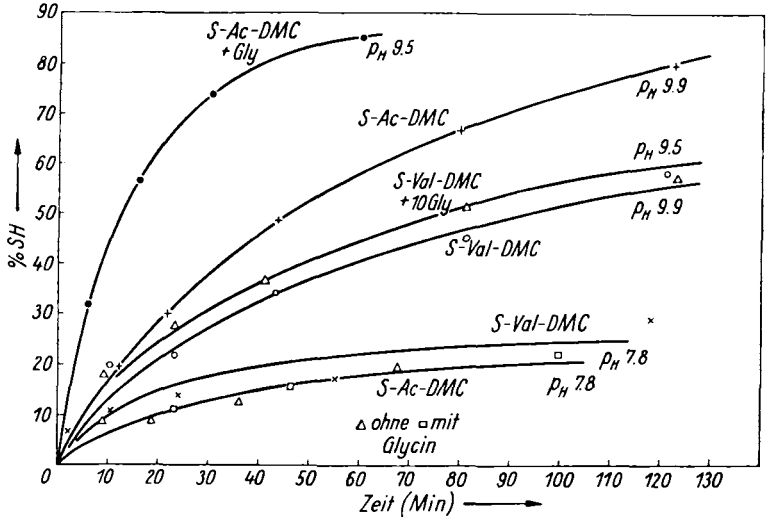


Fig. 3.
Alkalische Spaltung von S-Acyl-dimethyl-cysteaminen mit und ohne Glycinzusatz.

wenig N-Äthylpiperidin keine Farbreaktion erkennen läßt, tritt eine solche beim Zusatz von wenig Glycin in einigen Minuten deutlich hervor. Die hierbei entstandene Hippursäure (XIIb) ließ sich im Papierchromatogramm durch Vergleich mit einer autenthischen Probe eindeutig nachweisen, so daß hier eine Modellreaktion vorliegt für die von Chantrenne[10]) wahrscheinlich gemachte aktive Benzoesäure, wohl einem S-Benzoylderivat des CoA[1]), welches die biologische Synthese dieses Stoffwechselprodukts vermittelt.

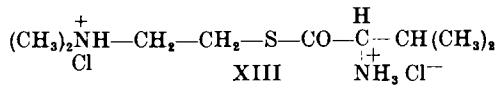
$$(CH_3)_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}S{-}COR \;+\; H_2N{-}CH_2{-}CO_2^- \longrightarrow$$
XI

$$\longrightarrow (CH_3)_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}SH \;+\; R{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}CO_2^-$$
XII

a: R = CH_3,
b: R = C_6H_5

[10]) J. biol. Chem. **189**, 227 (1951).

Wie beim Cysteamin-hydrochlorid läßt sich auch beim Dimethylcysteamin-hydrochlorid die Sulfhydrylgruppe mit Aminosäurechloriden acylieren. Das durch Zusammenschmelzen mit d,l-Valinchlorid-chlorhydrat von uns erhaltene S-Valyl-dimethylcysteamin-dihydrochlorid (XIII) wird bei p_H 5 ebenso langsam hydrolysiert wie das entsprechende Acetylprodukt (etwa 1% in einer Stunde). Bei p_H 9,9 verläuft die Spaltung einer 0,015 m-Lösung langsamer als beim Acetylderivat; trotz des Vorliegens freier Aminogruppen, allerdings in kleiner Konzentration, beobachtet man also hier keine Aminolyse. Aber auch in Gegenwart eines 10-fachen Glycinüberschusses findet man dabei nicht die erwartete Beschleunigung der Reaktion, die auf die Bildung eines Dipeptides (Valyl-glycin) hingedeutet hätte. Die Papierchromatographie lieferte die direkte Bestätigung dieses negativen Befundes, denn es trat im Chromatogramm dieses Reaktionsansatzes neben den Flecken des Glycins und Valins kein dritter Ninhydrin-positiver Flecken in Erscheinung. Mit der Untersuchung dieses unerwarteten Verhaltens sind wir noch beschäftigt.



XIII

Beschreibung der Versuche

Cysteamin-hydrochlorid (Mercapto-äthanolamin-hydrochlorid) (I)

Frisch destilliertes Cysteamin[11]) wird in der berechneten Menge 2n-HCl gelöst, die Lösung i. V. unter Stickstoff zum Sirup eingedampft und dieser mit Tetrahydrofuran durchgerührt. Es bildet sich ein Kristallbrei, der mehrfach mit wasserfreiem Tetrahydrofuran gewaschen wird. Ausbeute 96%. Schmp. 68° *). Für das von Gabriel[12]) auf anderem Wege hergestellte Salz wird ein Schmp. von 70° angegeben.

S-Acetylcysteamin-hydrochlorid (III)

3,5 g Cysteamin-hydrochlorid werden in 5 ccm Acetylchlorid aufgeschlämmt und unter Rühren auf 50° erwärmt. Nach 5 Min. beginnt Salzsäure zu entweichen und das Ganze zu erstarren. Die Masse wird mit weiteren 5 ccm Acetylchlorid durchgerieben und erwärmt bis fast alles überschüssige Acetylchlorid verdampft ist. Mit trockenem Äther durchreiben und mehrmals mit trockenem Äther auf der Zentrifuge waschen. Zum Umkristallisieren wird in etwa 50 ccm trockenem Dimethylformamid mit 5 Tropfen konz. HCl gelöst und mit 10 ccm trockenem Äther sehr langsam ausgefällt. Verfilzte Nadeln, leicht löslich in Alkohol. Schmp. 137° unter HCl-Abgabe. Ausbeute 4,3 g (90% d. Th.).

$C_4H_9ONS \cdot HCl$ (155,65)	Ber. C 30,86	H 6,48	N 9,00	Cl 22,78	S 20,60
	Gef. » 31,09	» 6,46	» 9,01	» 22,46	» 21,04

*) Sämtliche von uns bestimmten Schmelzpunkte sind korrigiert.

[11]) H. Bestian, A. **566**, 210 (1950).

[12]) S. Gabriel, Ber. **22**, 1139 (1889).

Bildung von S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid aus Cysteamin-hydrochlorid und Essigsäureanhydrid

Beim schwachen Erwärmen von Cysteamin-hydrochlorid in einem kleinen Überschuß Essigsäureanhydrid erfolgte kein erkennbarer Umsatz. Bei 100° färbte sich die Lösung nach 5 Min. goldgelb. Nach dem Erkalten fielen weiße Kristalle aus. Sie wurden vom gelben Öl abgepreßt und mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen. Durch Analyse und Schmp. wurden sie als S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid identifiziert. Aus dem Öl ließ sich kein definiertes Produkt isolieren. Bei Zugabe von Alkalilösung trat der auch dem Thiazolin und seinen Derivaten eigene starke Pyridingeruch auf.

Das 2-Methyl-thiazolin-hydrochlorid VI wurde beim Versuch, aus N-Acetyl-cysteamin und Acetylchlorid das N,S-Diacetyl-cysteamin darzustellen, isoliert. Beim Zusammengeben der berechneten Mengen N-Acetyl-cysteamin und Acetylchlorid erwärmt sich die Mischung und färbt sich rotgelb. Es entweicht keine Salzsäure. Das Öl wurde mit Äther durchgeschüttelt. Bei 130°/15 mm destillierte aus dem Öl das Thiazolinderivat über und erstarrte. Das Salz blieb auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Chloroform mit Benzol außerordentlich hygroskopisch. Schmp. 121°. Ausbeute 1,3 g (65% d. Th.).

$C_4H_7NS \cdot HCl$ (137,63)	Ber.	C 34,91	H 5,86	N 10,18
	Gef.	» 34,67	» 5,50	» 10,00

Das Pikrat schmilzt bei 170°, nach der Literatur bei 170—171°.

S-Benzoyl-cysteaminhydrochlorid (VIII)

2 g Cysteamin-hydrochlorid werden mit 3 ccm Benzoylchlorid auf 150° erhitzt. Bei dieser Temperatur mischen sich die beiden Substanzen. Man steigert nun die Temperatur bis die Reaktion unter Entwicklung von HCl einsetzt, was zwischen 155° und 170° erfolgt. Die Umsetzung geht dann ohne weiteres Erwärmen zu Ende. Das erstarrte Gemisch wird mit trockenem Äther durchgerieben, mehrfach mit trockenem Äther gewaschen und aus trockenem Dimethylformamid, dem einige Tropfen konz. HCl zugesetzt werden, umkristallisiert. Längliche Schuppen, leicht löslich in Alkohol. Schmp. 167° unter HCl-Abgabe. Aus der Mutterlauge kann man mit Äther noch einen Anteil ausfällen. Ausbeute 2,7 g (70% d. Th.).

$C_9H_{11}ONS \cdot HCl$ (217,71)	Ber.	C 49,65	H 5,56	N 6,43
	Gef.	» 49,11	» 5,73	» 6,47

S-Glycyl-cysteamin-dihydrochlorid (IXa)

2,3 g Cysteamin-hydrochlorid und 4 g frisch hergestelltes Glycinchlorid-chlorhydrat[13]) werden feinst gepulvert und vermengt in einer im Trockenschrank auf 70° erwärmten Reibschale verrührt. Die Mischung wird salbenartig und es entweicht Chlorwasserstoff. Innerhalb einer halben Stunde steigert man die Temperatur auf 90° und rührt dabei öfters um. Gegen Ende der Reaktion wird die Schmelze glasig. Die Temperatur darf keinesfalls 90° überschreiten, da sich sonst die Substanz rötlich färbt und zersetzt. Das Produkt wird zerkleinert und zur Entfernung nicht umgesetzten Materials mit kaltem, absolutem Alkohol, in dem sich das Salz schwer löst, verrieben. Der Rückstand wird dann in wenig 2n-HCl gelöst und mit wasserfreiem Aceton ausgefällt. Die Substanz kristallisiert in Nadeln, die sich zu kugeligen Büscheln zusammenlagern. Beim Erhitzen auf 163° beginnt sie sich braun zu färben und bei 184° schmilzt sie unter völliger Zersetzung. Ausbeute 3,3 g (79% d. Th.).

$C_4H_{10}ON_2S \cdot 2HCl$ (207,13)	Ber.	C 23,19	H 5,84	N 13,53
	Gef.	» 23,64	» 5,98	» 13,47

[13]) E. Fischer, Ber. **38**, 2915 (1905).

N-Glycyl-cysteamin-hydrochlorid (X)

3,2 g S-Glycyl-cysteamin-dihydrochlorid werden in 8 ccm 2n-Natronlauge gelöst und mit 2 ccm 2n-HCl angesäuert. Die Lösung wird i. V. unter Stickstoff bei Zimmertemperatur zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit heißem abs. Alkohol ausgezogen. Die alkoholische Lösung wird mit abs. Äther bis zur leichten Trübung versetzt, zentrifugiert und aus der klaren Lösung das gewünschte Produkt frei von NaCl erhalten. Man kristallisiert aus Isopropanol um. Schmp. 117°. Ausbeute 2,3 g (89% d. Th.).

$C_4H_{10}ON_2S \cdot HCl$ (170,66)	Ber.	C 28,15	H 6,49	N 16,42
	Gef.	» 28,19	» 6,57	» 16,28

S-Valyl-cysteamin-dihydrochlorid (IX b)

1,5 g Cysteamin-hydrochlorid werden mit 2,5 g frisch hergestelltem Valin-chlorid-hydrochlorid[14]) innig verrieben und in eine auf 100° angewärmte Reibschale gebracht. Nach 5 Min. langem Aufbewahren im Trockenschrank bei dieser Temperatur ist die Reaktion beendet, und die Masse wird so hart, daß sie sich mit dem Pistill nicht mehr zerkleinern läßt. Daher gibt man in das noch heiße Gefäß 20 ccm abs. Alkohol, in dem sehr schnell Lösung erfolgt. Beim Abkühlen erstarrt alles zu einem Brei. Nach Absaugen wird der Rückstand in 7 ccm eiskalter 2n-HCl gelöst und mit etwa 50 ccm Aceton bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 12-stündigem Kühlen auf 5° ist die gewünschte Verbindung in derben Nadeln ausgefallen, die sich zu Sternen zusammenlagern. Ausbeute 1,4 g (42% d. Th.). Bei 184° beginnende Bräunung, bei 197° völlige Zersetzung.

$C_7H_{16}ON_2S \cdot 2HCl$ (249,20)	Ber.	C 33,74	H 7,28	N 11,24
	Gef.	» 33,50	» 7,01	» 11,17

N-Dimethyl-cysteamin-hydrochlorid (II)
(Hergestellt von H. Hornig)

10 g Cystamin werden in 50 g 85-proc. Ameisensäure gelöst und unter Zusatz von 50 g 30-proc. wäßriger Formaldehydlösung 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man entfernt dann die flüchtigen Bestandteile durch Abdestillieren i. V., nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und reduziert unter gutem Umschütteln durch allmähliches Zugeben von Natriumamalgam, bis die Nitroprussidreaktion keine Farbvertiefung bei Zugabe von KCN mehr zeigt. Dann wird durch kurzes Evakuieren die erwärmte Lösung von den entstandenen leichtflüchtigen Aminen befreit, mit HCl kongosauer gemacht und i. V. zur Trockene verdampft. Durch mehrmaliges Auskochen mit abs. Alkohol trennt man vom Kochsalz ab und konzentriert die alkoholische Lösung i. V., wonach durch Ätherzusatz das Produkt kristallisiert erhalten wird. Ausbeute 35%.

S-Acetyl-N-dimethyl-cysteamin-hydrochlorid (s. auch [9]) (XI a)

1,8 g N-Dimethyl-cysteamin-hydrochlorid werden in 10 ccm Essigsäureanhydrid 3 Min. zum Sieden erhitzt. Bei längerem Erhitzen färbt sich die Substanz rosa und wird auch nach mehrfachem Umkristallisieren nicht mehr weiß. Die etwas trübe Lösung wird zentrifugiert, und das acetylierte Cysteamin mit Äther ausgefällt. Man kristallisiert aus Essigsäureanhydrid mit wenig Äther um. Ausbeute 80% d. Th. Schmp. 93°, nach[9]) 95°. Mit Nitroprussidnatrium-lösung tritt in Gegenwart von Ammoniak oder Soda die Reaktion verzögert auf.

Das Benzoylderivat wurde nach[9]) mit Benzoylchlorid dargestellt. Aus der wäßrigen Lösung des S-Benzoyl-dimethyl-cysteamin-hydrochlorids fällt bei

[14]) E. Fischer, Ber. **38**, 615 (1905).

Zugabe von Sodalösung die freie Base als Öl aus, das sich nicht zersetzt. Infolgedessen gibt es selbst nach stundenlangem Stehen mit diesem Alkali keine Nitroprussidreaktion. Setzt man nun Ammoniak zu, so erscheint die Rotfärbung nach wenigen Minuten, ebenso wenn man die Nitroprussidreaktion nur mit Ammoniak anstellt. Mit KCN-Lösung fällt die Nitroprussidreaktion ebenfalls positiv aus.

Bildung von Hippursäure. 10 mg Benzoyl-dimethyl-cysteamin-hydrochlorid und 10 mg Glycin werden in 5 Tropfen Wasser mit einem Tropfen N-Äthylpiperidin gelöst. Nach 12-stündigem Stehen wurde ein vergleichendes Papierchromatogramm in sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser ausgeführt. Der Nachweis der Hippursäure erfolgte durch Besprühen mit Bromphenolblau-Lösung, womit auf hellblauem Untergrund die Flecken der Hippursäure gelbgrün erscheinen. Im Chromatogramm des Ansatzes war mit großer Deutlichkeit der Flecken von Hippursäure vom gleichen R_F wie die autenthische Probe wahrzunehmen. Nach Besprühen mit Fluorescein-Lösung[15]) war zusätzlich noch der des nicht umgesetzten S-Benzoyl-dimethyl-cysteamins von kleinerem R_F im UV-Licht als dunkler Fleck zu sehen.

S-Valyl-N-dimethyl-cysteamin-dihydrochlorid (XIII)

1 g Dimethyl-cysteamin-hydrochlorid und 1,4 g Valinchlorid-chlorhydrat werden in der beschriebenen Weise bei 110° in der Reibschale behandelt. Nach 20 und 40 Min. werden nochmals je 0,2 g Valinchlorid-chlorhydrat zugegeben. Nach einstündigem Erhitzen wird in eiskalter 2n-HCl gelöst, vom Ungelösten abzentrifugiert und mit Aceton gefällt. Es resultiert ein Öl, das auch beim Reiben und Abkühlen nicht fest wird. Dieses wird in HCl aufgenommen und abermals mit Aceton gefällt, wobei Kristallisation erfolgt. Aus abs. Alkohol mit Aceton umkristallisieren. Schmp. ab 187° unter Zers. Ausbeute 0,8 g (40% d. Th.).

$C_9H_{20}ON_2S \cdot 2HCl$ (277,26)	Ber.	C 38,99	H 8,00	N 10,10
	Gef.	» 38,96	» 8,07	» 10,16

Papierchromatographische Analysen

Die Sichtbarmachung der getrennten Substanzen auf den Papierchromatogrammen geschah meistens in Parallelansätzen mit Ninhydrin und Nitroprussid-Na. Es zeigte sich, daß Verbindungen mit freier SH-Gruppe nach dem Besprühen mit butanolischer Ninhydrinlösung in Gegenwart von NH_3 schon in der Kälte dunkelrote Färbung geben. Wesentlich empfindlicher ist jedoch die Nitroprussid-Reaktion. Dabei wurden die Papiere mit einer höchstens 24 Stunden alten 7-proc. wäßrigen Nitroprussid-Na-Lösung besprüht und anschließend in eine Atmosphäre von NH_3 gebracht. Beim Vorliegen von freien oder extrem labil substituierten SH-Gruppen tritt die Farbreaktion sofort auf, S-acylierte Mercaptane ohne innere Acceptorgruppe zeigen nach 1—2 Min. deutlich die Farbe und Disulfid-Verbindungen erst nach anschließendem Besprühen mit einer 10-proc. Cyankalilösung. Durch dieses Reagens werden auch S-Acylgruppen abgelöst. Mit Ninhydrin findet man nach Erwärmen prim. und sek. Aminogruppen, wobei jedoch die gleichzeitige Anwesenheit einer SH-Gruppe die Reaktion weit unempfindlicher macht und sich durch baldiges Verblassen der Flecken, bes. im Zentrum, kundtut. Man kann diese Erscheinung vielleicht auf eine Hydrierung des Ninhydrins und damit eine Verarmung dieser Stellen an dem Reagens zurückführen, wozu noch die stark saure Natur des durch Reduktion aus dem Ninhydrin entstandenen Diketo-oxy-hydrindens (Endiol!) als Ursache der Hemmung der Farbreaktion hinzukommen mag. Die mit Ninhydrin entwickelten Mercapto-amine enthalten den Schwefel dann als Disulfid, so daß ihre Flecken, wie auch die der S-Acylverbindungen auch noch nach der Ninhydrinreaktion mit Nitroprussid und Cyankali sichtbar gemacht werden können.

[15]) Th. Wieland und L. Bauer, Ang. Ch. **63**, 511 (1951).

Als Lösungsmittel für die meist fallend ausgeführten Chromatographien hat sich die Mischung sek. Butanol — 85-proc. Ameisensäure — Wasser (75:15:10 Vol.) (A), vereinzelt auch die obere Phase einer Mischung aus 20 Vol. Essigsäureäthylester, 9 Vol. Pyridin und 20 Vol. Wasser (B) bewährt. In A ist, vielleicht wegen der Anwesenheit der reduzierenden Ameisensäure eine bemerkenswert langsame Autoxydation der SH-Verbindungen zu beobachten. In Tab. I sind die R_F-Werte der untersuchten Substanzen zusammengestellt.

Tab. I

Verbindung	R_F	Bemerkungen
1. Cysteamin (I)	0,24 (A) 0,37 (B)	In A bei höherer Konz. langgezogener Fleck, aus 2 Teilen bestehend, vielleicht durch Formylierung während der Chrom.
2. Cystamin	0,05 (A)	
3. S-Acetyl-cysteamin (III)		In A langgezogene Bahn des während der Chrom. sich bildenden 4.
4. N-Acetyl-cysteamin (V)	0,82 (A) 0,86 (B)	
5. N,S-Diacetyl-cysteamin (VII)	0,85 (A) 0,90 (B)	
6. S-Benzoyl-cysteamin (VIII)		Lagert sich während der Chrom. zu 7 um.
7. N-Benzoyl-cysteamin	0,9 (A)	
8. S-Glycyl-cysteamin (IXa)		Lagert sich während der Chrom. zu 9 um.
9. N-Glycyl-cysteamin (X)	0,15 (A)	Langgezogener Fleck, mit Ninhydrin, wie auch 10 hellgelb.
10. N-Glycyl-cystamin	0,02 (A)	
11. S-Valyl-cysteamin (IXb)		Lagert sich während der Chrom. zu 12 um.
12. N-Valyl-cysteamin	0,50 (A)	
13. N-Dimethyl-cysteamin (II)	0,30 (A)	
14. N-Dimethyl-cystamin	0,10 (A)	
15. S-Acetyl-dimethyl-cysteamin (XIa)	0,48—0,52 (A)	Geben nach Besprühen mit Bromphenolblaulsg. nach einiger Zeit infolge des Auftretens von freier Säure Indikatorumschlag
16. S-Benzoyl-dimethyl-cysteamin (XIb)	0,58 (A)	
17. S-Valyl-dimethyl-cysteamin (XIII)	0,13 (A)	
18. Hippursäure (XIIb)	0,80 (A)	

Jodometrische Verfolgung der S-Entacylierung

Das Freiwerden von SH-Gruppen bei den untersuchten S-Acylverbindungen wurde durch jodometrische Titration in mineralsaurer Lösung in Anlehnung an die Vorschrift von R. Kuhn und Mitarb.[16]) bestimmt. Zur Konstanthaltung des p_H wurden folgende Lösungen verwendet:

	n/1-HCl
p_H 4	n/1-Natriumacetatlösung } dazu Eisessig
p_H 5	„ }
p_H 7 bis p_H 8	17,8 g sek. Natriumphosphat · 2 H_2O im Liter, dazu Phosphorsäure
p_H 9 bis p_H 10	18 g H_3BO_3 im Liter, dazu NaOH

Aus den Ansätzen, die sich, durch Stickstoff vor Autoxydation geschützt, in einem Thermostaten von 15° befanden, wurden zu genau bestimmten Zeiten aliquote Proben entnommen und sofort in die berechnete Menge 2n-HCl einpipettiert, so daß ein End-p_H von 1 resultierte und damit die weitere Spaltung praktisch abgestopt war. Sodann wurde mit n/100-Jodlösung in Eisessig im Überschuß versetzt, nach 1 Min. das Volumen mit Wasser verdoppelt und mit n/100-Thiosulfatlösung zurücktitriert.

Tab. II

Titrationen der bei der Entacylierung freiwerdenden SH-Gruppen

S-Acetyl-cysteamin-hydrochlorid (III)

in n/1-HCl — bei p_H 4

23,0 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m			23,6 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m			
Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH	Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH	%S-Acyl
11:24	0,135	0,92	6:25	1,53	10,1	89,9
40:24	0,295	2,0	18:23	3,10	20,5	79,5
150:0	0,768	5,21	34:25	4,92	32,4	67,6
300:0	1,468	9,95	73:48	8,36	55,1	44,9
615:0	1,729	12,1	121:53	11,17	73,7	26,3
	(14,78)	(100)		(15,16)	(100)	(0)

bei p_H 4 — bei p_H 5

47,84 mg in 2 ccm ≃ 0,15 m				23,6 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m			
Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH	%S-Acyl	Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH	%S-Acyl
5:47	2,09	6,8	93,2	3:43	4,46	29,5	70,5
20:31	5,88	19,2	80,8	12:21	9,90	65,6	34,5
35:53	9,10	29,6	70,4	20:23	12,47	82,5	17,5
63:25	13,49	44,0	56,0	33:08	14,30	94,5	5,5
119:1	20,23	65,8	34,2	50:42	15,13	→100	→0
	(30,74)	(100)	(0)		(15,16)	(100)	(0)

[16]) R. Kuhn, L. Birkofer und F. W. Quackenbush, Ber. **72**, 407 (1939).

bei p_H 5

46,78 mg in 2 ccm ≃ 0,15 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH	%S-Acyl
2:20	6,83	22,7	77,3
9:57	16,44	54,6	45,4
18:40	21,81	72,5	27,5
27:45	24,14	80,0	20,0
38:09	25,55	85,0	15,0
51:40	26,41	87,8	12,2
63:0	26,72	88,9	11,1
85:0	28,63	95,4	4,6
100:0	27,92	92,9	7,1
	(30,05)	(100)	(0)

S-Benzoyl-cysteamin-hydrochlorid (VIII)

bei p_H 5

68,6 mg in 2 ccm ≃ 0,15m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH	%S-Acyl
3:01	1,84	5,9	94,1
14:33	4,34	13,8	86,2
32:48	7,57	24,0	76,0
64:30	12,35	40,0	60,0
140:0	20,47	65,0	35,0
	(31,51)	(100)	(0)

S-Acetyl-dimethyl-cysteamin-hydrochlorid (XIa)

bei p_H 7,8

30,02 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
1:58	0,52	3,18
8:55	1,35	8,25
18:21	1,36	8,32
36:05	1,96	12,00
67:30	2,84	18,55
	(16,34)	(100)

bei p_H 7,8

26,32 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m
dazu 282 mg Glycin ≃ 0,075 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
2:35	0,78	5,45
8:30	1,17	8,15
23:16	1,58	11,0
46:10	2,20	15,35
98:30	3,15	21,95
	(14,33)	(100)

bei p_H 9,9

29,6 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
11:20	3,10	19,2
21:38	4,85	30,1
43:30	7,70	47,7
80:00	10,75	66,7
123:0	12,68	79,6
	(16,11)	(100)

bei p_H 9,5

27,3 mg in 100 ccm ≃ 0,015 m
dazu 280 mg Glycin ≃ 0,075 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
6:15	4,73	31,6
16:30	8,39	56,0
30:19	11,06	73,7
60:30	12,65	84,5
91:10	12,75	85,2
	(14,97)	(100)

S-Valyl-dimethyl-cysteamin-dihydrochlorid (XIII)

bei p_H 7,8

41,62 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
2:07	0,97	6,46
10:34	1,61	10,70
24:10	2,06	13,70
54:45	2,60	17,33
118:00	4,40	29,30
	(15,01)	(100)

bei p_H 9,9

40,36 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
9:50	2,88	19,8
22:52	3,15	21,6
43:10	4,89	33,6
80:30	6,53	44,9
121:0	8,30	57,0
	(14,56)	(100)

bei p_H 9,5

39,44 mg in 10 ccm ≃ 0,015 m
dazu 570 mg Glycin ≃ 0,15 m

Zeit (Min.: Sek.)	n/100-Jodlsg. ccm	%SH
9:10	2,51	17,6
23:15	3,84	27,0
41:0	5,14	36,1
81:08	7,27	51,0
123:0	8,04	56,5
	(14,23)	(100)

Frau M. Gölz danken wir sehr für geschickte technische Assistenz, Herrn W. Lüttgens und Frl. G. Blatz für die Ausführung der Mikroanalysen. Der „Fonds der Chemie" hat Herrn E. B. ein Stipendium und für diese Untersuchung Mittel zur Beschaffung von Geräten und Chemikalien zur Verfügung gestellt, wofür hier bestens gedankt sei. Ebenso danken wir der „Deutschen Forschungsgemeinschaft" für weitgehende Unterstützung.

Über Alkin-amine I.
Aryl-propargyl-amine

Von *Viktor Wolf*

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität)

(Eingelaufen am 7. Januar 1952)

Diese Arbeit befaßt sich mit „echten" Propargylaminen $HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NR_2$, d. h. solchen, deren endständiges H-Atom nicht substituiert ist. Wie in der übrigen Acetylenchemie zeigt sich auch hier, daß diese Propargylamine spärlicher bearbeitet worden sind als die γ-substituierten Vertreter $R{-}C{\equiv}C{-}CH_2{-}NR_2$.

Paal[1]) gewann durch Entsättigung bromierten Allylamins das Propargylamin und daraus mit Alkylhalogeniden sekundäre aliphatische Propargylamine. v. Braun[2, 3]) erhielt durch Entsättigung die ersten tertiären Propargylamine und aus $CH_2{=}CHBr{-}CH_2{-}NHC_6H_5$ das bisher einzige sekundäre Propargyl-aryl-amin $HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NHC_6H_5$. Reppe[4]) gelangte durch Umsatz von Acetylen unter Druck mit sekundären N-Methylol-aminen zu einer Reihe von tertiären Propargylaminen $HC{\equiv}C{-}CR_2{-}NR_2$, während der Umsatz von Acetylen mit Aminen α-methyl-substituierte Propargylamine $HC{\equiv}C{-}CH(CH_3){-}NR_2$ ergab. Die letzteren Ergebnisse konnten von anderer Seite[5]) bestätigt werden, und schließlich erhielten Parcell und Pollard[6]) — wiederum durch Entsättigung — ein Amin mit zwei Propargylresten $C_4H_9{-}N(CH_2{-}C{\equiv}CH)_2$ und konnten die Konstitution des Reppe'schen Diäthyl-propargylamins durch Entsättigung des entsprechenden Allylamins beweisen[7]).

Es sollte nun untersucht werden, ob einfachere Wege zu echten Propargylaminen führen würden. Schon v. Braun[2]) bezeichnete das Propargylbromid als erwünschten Ausgangsstoff, doch war seinerzeit die Darstellung zu umständlich. Durch die technische Gewinnung des Propargylalkohols[8]) war eine bequeme Darstellung

[1]) C. Paal, A. Heupel, Ber. **24**, 3035 (1891); C. Paal, C. Hermann, Ber. **22**, 3076 (1889).

[2]) J. v. Braun, R. Fußgänger, M. Kühn, A. **445**, 201 (1925).

[3]) J. v. Braun, L. Tauber, A. **458**, 102 (1927).

[4]) W. Reppe, Hecht, Finkenauer, Keyssner (Reppe, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet des Acetylens und Kohlenoxyds, Springer, 1949, S. 24—27, 168 Nr. 73—78).

[5]) C. Gardner, V. Kerrigan, J. D. Rose, B. C. L. Weedon, Chem. Soc. **1949**, 780.

[6]) Am. Soc. **72**, 3312 (1950).

[7]) Am. Soc. **72**, 2385 (1950).

[8]) W. Reppe, Neue Entwicklungen, Springer, 1949, S. 27—31, 168—169, Nr. 82—85.

der Propargylhalogenide gegeben. So konnte jetzt die Konstitution des erwähnten Diäthyl-propargylamins (I) auch durch die übersichtliche Kupplung von Diäthylamin mit Propargylchlorid bewiesen werden, wobei 26% Reinprodukt gewonnen wurden. Dieses Ergebnis führte zur Darstellung einiger sekundärer Propargyl-aryl-amine und tertiärer Di-propargyl-aryl-amine, die als Ausgangsstoffe weiterer Untersuchungen dienen sollen, obwohl v. Braun in der späteren Arbeit[3]) angibt, daß der Umsatz von Propargylbromid mit Anilin keine befriedigenden Resultate geliefert habe.

Nach den Gleichungen:

a) $HC{\equiv}C{-}CH_2Br + NH_2R \rightarrow HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NHR + H{-}Br$

b) $2\ HC{\equiv}C{-}CH_2Br + NH_2R \rightarrow (HC{\equiv}C{-}CH_2)_2NR + 2\ H{-}Br$

entstanden sekundäre oder tertiäre Propargylamine. Um Nebenreaktionen an der Dreifachbindung zu vermeiden, wurden säurebindende Alkaliverbindungen zugegeben. In der Tab. I sind die so dargestellten Propargylamine und die N-Acetylverbindungen der

Tab. I

Endprodukt		Ausbeute in %	Kupferreaktion
$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NHC_6H_5$	(II)	31,5	+
Acetylverb.	(III)	73	—
$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NH$–C$_6$H$_4$–CH_3	(V)	27,8	+
$(HC{\equiv}C{-}CH_2)_2N$–C$_6$H$_4$–CH_3	(VI)	20,3	+
Acetylverb. von V	(VII)	68,2	—
$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NH$–C$_6$H$_4$–$CO_2C_2H_5$	(IX)	51,5	+
$(HC{\equiv}C{-}CH_2)_2N$–C$_6$H$_4$–$CO_2C_2H_5$	(X)	sehr wenig	+
Acetylverb. von IX	(XI)	59	—
$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}NH$–C$_6$H$_4$–COOH	(XIII)	41	hochkonz. schwach +
$(HC{\equiv}C{-}CH_2)_2N$–C$_6$H$_4$–COOH	(XIV)	19,8	+
Acetylverb. von XIII	(XV)	69,2	—

sekundären Amine aufgeführt, wobei die Ausbeuten der Propargylamine auf die Ausgangsbasen und die der N-Acetylprodukte auf reine Propargylamine bezogen sind.

Tab. II zeigt, wie bei dem p-Amino-benzoesäure-äthylester die Variation der Bedingungen entweder die Ausbeuten an Monosubstitutionsprodukt vermindert oder ganz verschwinden läßt und

Tab. II

Alkalikarbonat	Lösung	Ester: Halogenid	Reaktionsart	Ausb. in %	Schmp.
$NaHCO_3$	1 W./4 Methanol	1:1 Bromid	Eintropfen des Bromids bei 70°	39,8	76,5—77,5°
$NaHCO_3$	1 W./4 Methanol	1:1 Bromid	Rühren d. Stoffe gleichz. bei 70°	—	55—67°
ohne	Methanol	1:1 Bromid	Rühren d. Stoffe gleichz. bei Zi.-T.	—	72—150°
ohne	Alkohol 95%	1:1 Bromid	bei 95°	—	49—64°
Na_2CO_3	Alkohol 95%	1:1 Bromid	bei 95°	51,5	75,5—77°
ohne	Alkohol 95%	1:1 Chlorid	8 Std. bei 90°	fast unveränderter Ester	
ohne	Alkohol 95%	1:1 Chlorid	22 Std. bei 90°	—	46—54°
ohne	Alkohol 95%	1:1 Bromid	bei 90°	—	49—64°
ohne	Alkohol 95%	1:0,66 Bromid	bei 90°	24,2	76—77,5°

daß z. B. ohne Kondensationsmittel Gemische mit Sekundärprodukten erhalten werden, die durch Umfällung oder Kristallisation nicht mehr zu trennen sind.

Bei der p-Amino-benzoesäure konnte die in Tab. I angegebene Ausbeute an Mono-Substitutionsprodukt nur bei Einhaltung sehr milder Bedingungen erhalten werden. Die äquivalente Menge sehr verdünnten Bromids wurde in die Lösung des Natriumsalzes der Säure in Gegenwart von $NaHCO_3$ bei 66° eingetropft. Alle Variationen führten zu sehr viel schlechteren Ausbeuten. Die Ausbeute des mitentstehenden Di-Substitutionsproduktes kann man z. B. durch gleichzeitige Einwirkung der Partner und Anwendung von 1,33 Äquivalent des Bromids auf 40,5% steigern, doch sinkt dabei die Ausbeute an Mono-Substitutionsprodukt auf 3,4%.

Bei allen vier Aminen erhält man immer ein Gemisch mehrerer Basen, weshalb die Isolierung der beiden Endprodukte aus dem gleichen Ansatz sehr verlustreich ist. Die Abtrennung der sekundären Mono-propargylamine als N-Acetylverbindungen war möglich, doch war die Acetylierungsreaktion als solche, wie der Umsatz mit reiner sekundärer Base zeigte (Tab. I), nicht vollständig.

Zur Abtrennung der Propargylamine von den Ausgangsbasen wurde auch die Reinigung über die Kupfersubstitutionsverbindungen der endständigen Acetylengruppen versucht, doch gelang dies nur bei den Aminen, deren aromatischer Rest keine funktionellen Gruppen trägt, und außerdem war die Wiederfreisetzung des Acetylenkörpers in allen Fällen mit Polymerisation verbunden.

Es zeigte sich bei diesen Versuchen erneut, daß die Ausbildung definierter Kupferverbindungen endständiger Acetylenkörper keineswegs so allgemein ist, wie bisher angenommen wurde. Während Acetylen leicht Cuproverbindungen bildet, kann dies schon beim Allylen durch Zugabe von Ammonchlorid unterdrückt werden. Die Kupferverbindung des Propargylalkohols fällt erst über Nacht vollständig aus[9]), und kommt man zu den Propargylaminen, so findet man im Gegensatz zur Angabe von Weedon[5]), daß die tertiären aliphatischen Amine nur bei sehr hoher Konzentration eine Kupferverbindung bilden. Tertiäre Di-propargylamine, sekundäre Propargylamine und N-Acyl-propargylamin[10]) zeigen dagegen wieder eine gute Ausfällung. In der Reihe der sekundären aromatischen Propargylamine geht dieses Vermögen bei Einführung der p-ständigen Carboxylgruppe fast völlig zurück, während der Ester eine unvollständige Ausfällung ergibt. Acetyliert man die sekundären aromatischen Propargylamine am Stickstoff, dann ist eine Kupferverbindung auch in hohen Konzentrationen nicht nachzuweisen (Tab. I). Diese Befunde deuten darauf hin, daß die Kupferverbindungen primär nicht, wie bisher angenommen, definierte Salze sind, sondern daß zuerst Komplexe gebildet werden, die in Konkurrenz stehen mit anderen Kupferkomplexen, die ihrerseits das Kupfer so weit binden, daß es nicht mehr zur Ausbildung des Komplexes mit dem Acetylenrest ausreicht.

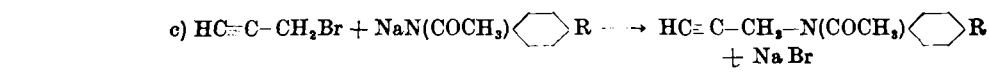
Daß das Ausbleiben der Kupferreaktion, zumal nach der Behandlung mit Essigsäureanhydrid, bei den N-Acyl-verbindungen keine Veränderung der endständigen Acetylengruppe bedeutet, konnte durch die quantitative Hydrierung der Dreifachbindung und Isolierung der Hydrierungsprodukte IV (S. 41), VIII, XII und XVI, bewiesen werden, von denen IV bereits bekannt ist[11]).

[9]) Privatmitteilung von Herrn D. C. Franzen, Hamburg.

[10]) Wird in der nächsten Mitteilung beschrieben werden.

[11]) Beilstein, XII, 246; Claus, Ber. **16**, 913 (1883); Bischoff, Ber. **25**, 2315 (1892); Pictet, Ber. **21**, 1109 (1888).

Um die Konstitution der Propargylamine auf einem anderen Wege zu beweisen und um die Ausbildung des Gemischs der sich in den Löslichkeitseigenschaften sehr ähnelnden Amine zu vermeiden, wurden dann die N-Acetyl-propargyl-aryl-amine auf folgendem Wege dargestellt:



c) $HC{\equiv}C{-}CH_2Br + NaN(COCH_3)C_6H_4R \rightarrow HC{\equiv}C{-}CH_2{-}N(COCH_3)C_6H_4R + NaBr$

In den bekannten Synthesen wird z. B. Acetanilid mit Äthylbromid in Gegenwart der äquivalenten Menge KOH in Alkohol umgesetzt[12]), oder aber das Säureamid wird in einem indifferenten Lösungsmittel mittels Natriumamid in die N-Natriumverbindung übergeführt und dann mit dem Alkylbromid umgesetzt. Den letzteren Weg hat Grewe[13]) neuerdings beim Allylbromid angewandt. Bei den hier vorliegenden Alkinbromiden war zu bedenken, daß im stark alkalischen Alkohol eine Addition des Alkohols an die Dreifachbindung stattfinden konnte und daß eine Metallisierung des Acetylenrestes mit Folgereaktion eintreten würde:

$$HC{\equiv}C{-}CH_2Br + KOC_2H_5 \rightarrow KC{\equiv}C{-}CH_2Br + C_2H_5OH,$$

wie sie Hatch und Chiola[14]) bei der Behandlung von Propargylchlorid mit Natriumalkoholat bei 50° in Erwägung gezogen haben. Außerdem bleibt das entstehende Alkalibromid im Alkohol weitgehend gelöst, was die Aufarbeitung erschwert.

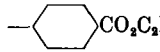
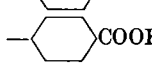
Aus diesen Gründen erschien die Reaktion mittels Natriumamid als die gegebene. Es wurde geprüft, ob Natriumamid in Benzol metallisierend wirkt, was sich am Auftreten eines Polymerisats und Natriumbromids zeigen mußte. Nach 24 Stunden Erhitzung wurden bei geringer Ammoniakentwicklung die Hauptmenge unverbrauchten Propargylbromids im Benzol und im Rückstand die Hauptmenge des Natriumamids und daneben Spuren eines braunen Polymerisats und in sehr geringer Menge eine Natriumverbindung gefunden, die sich beim Zersetzen mit Wasser in ein schwarzes Polymerisat verwandelte. In dessen Filtrat wurde Bromid-ion nachgewiesen. Da kein Propargylamin nachzuweisen war, konnte sich nicht die Reaktion $NaNH_2 + HC{\equiv}C{-}CH_2Br \rightarrow NH_2CH_2{-}C{\equiv}CH + NaBr$ abgespielt haben, sondern es war in sehr geringem Umfang nach der Reaktion $NaNH_2 + HC{\equiv}C{-}CH_2Br \rightarrow NaC{\equiv}C{-}CH_2Br + NH_3$ die Metallisierung eingetreten, deren Produkt aber nur in ganz untergeordneter Menge vielleicht nach $x\,NaC{\equiv}C{-}CH_2Br \rightarrow (-C{\equiv}C{-}CH_2-)_x + x\,NaBr$ weiterreagiert haben konnte. Erst im

[12]) Pictet, Ber. **20**, 3423 (1887).
[13]) R. Grewe, H. Pohlmann und M. Schnoor, Ber. **84**, 527 (1951).
[14]) Am. Soc. **73**, 360 (1951).

Moment der Zersetzung der Natriumverbindung entstand in stark exothermer Reaktion das schwarze Polymerisat.

Ob die N-Natriumverbindungen der sekundären Säureamide im Sinne der erwünschten Reaktion c) oder auch metallisierend wirkten, zeigen die Ergebnisse in Tab. III.

Tab. III

Endprodukt		Ausbeute in %, bez. auf Amid
$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}N(COCH_3){-}C_6H_5$	(III)	34,7
„	(VII)	45,5
„  . .	(XI)	41,5
„  . . .	(XV)	Spuren

Dabei wurde mit äquimolekularen Mengen Säureamid und Natriumamid gearbeitet und dann ein Äquivalent Propargylbromid zugegeben. Die Darstellung versagte im Falle der Säure (XV), bei der zwei Äquivalente Natriumamid angewandt wurden, um zuerst das Natriumsalz zu bilden, worauf das zweite Äquivalent die Natriumverbindung am Stickstoff bilden sollte. Das Natriumsalz ist aber so unlöslich, daß es nicht zur Bildung der N-Natriumverbindung kam. 70% der eingesetzten N-Acetyl-p-amino-benzoesäure wurden analysenrein wiedergewonnen. In ganz untergeordneter Weise schien aus der freien Säure die N-Natriumverbindung entstanden zu sein, die dann auch mit Propargylbromid reagiert hat, denn die Spuren N-Acetyl-p-propargyl-amino-benzoesäure wurden nachher in der benzolischen Lösung gefunden, während das Reaktionsprodukt hier als Na-Salz der Säure im Rückstand hätte zu finden sein müssen.

Ich danke Herrn Professor Dr. Schlubach für die wohlwollende Unterstützung, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, und Herrn Professor Dr. Reppe von der BASF für die freundliche Überlassung von Propargylalkohol.

Beschreibung der Versuche*)

1. *Diäthyl-propargylamin* (I)

8,8 g Diäthylamin und 7,45 g Propargylchlorid und 10,6 g wasserfreier Soda werden in 100 ccm Alkohol bei 85—90° 10 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird von unverbrauchter Soda abfiltriert, der Alkohol über eine Widmerspirale abdestilliert und der Rückstand vom NaCl abgetrennt und fraktioniert: Sdp.

*) Für die Ausführung eines großen Teils der Mikroanalysen habe ich Frau E. Brennecke vom hiesigen Institut zu danken.

118—120°/$_{760}$ (Literatur: Sdp. 115—118° [4]), Sdp. 119,5—120,1° [7]); 2,35 g = 26% d. Th., bez. auf Diäthylamin, in HCl lösl., in Wasser unlösl., Cu-Rk. hochkonzentriert +. Kein Nachlauf, da Kolbeninhalt schaumig erstarrte.

2. *Propargyl-anilin* (II)

13,95 g Anilin und 31,8 g Soda (wasserfrei) und 17,85 g Propargylbromid werden in 300 ccm Alkohol 21 Stunden am Rückfluß bei 95° (Bad) gekocht. Man filtriert von unverbrauchter Soda ab und engt i. V. auf etwa 35 ccm Flüssigkeit ein. Dann nimmt man in Äther auf, filtriert vom NaBr, wäscht mit Äther die Salze viermal, vereinigt die Ätherlösungen und treibt den Äther i. V. (Bad 40—50°) ab bis auf etwa 15 ccm. Der Rückstand wird i. V. fraktioniert. Die Fraktion mit Sdp. 118—122°/$_{12}$ wird erneut fraktioniert und ergibt Sdp. 117 bis 118,5°/$_{11}$ (Lit.: Sdp. 121°/$_{15}$ [3]); 6,2 g = 31,5% d. Th., bez. auf Anilin, leicht lösl. in verd. HCl, Cu-Rk. +. Alkalisches Permanganat in der Kälte +.

C_9H_9N (131)	Ber.	C 82,40	H 6,87	N 10,70
	Gef.	» 82,59	» 7,22	» 10,63

3. *N-Acetyl-propargyl-anilin* (III)

A. 2 g II werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf 130—140° erhitzt. Dann wird mit Wasser auf 150 ccm aufgefüllt und aufgekocht. Nach Zusatz von 10 ccm Alkohol geht fast alles in Lösung. Man filtriert von restlichen Schmieren ab, verkocht den Alkohol und dampft i. V. zur Trockne ein. Nach einmaligem Aufnehmen mit Wasser und Wiedereindampfen wird in Methanol aufgenommen, mit Wasser versetzt, das Methanol verkocht und abgekühlt. Man erhält durchscheinende Plättchen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 78° schmelzen, 1,93 g = 73% d. Th., bez. auf II. Cu-Rk. —, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

$C_{11}H_{11}ON$ (173)	Ber.	C 76,30	H 6,36	N 8,09	Acetyl 24,85
	Gef.	» 76,16	» 6,50	» 8,20	» 24,82

B. Die Lösung von 13,5 g Acetanilid in 200 ccm trockenem Benzol wird mit 3,9 g $NaNH_2$ 5 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Dann werden 11,9 g Propargylbromid zur voluminösen Na-Verbindung gegeben und 18 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird körniger. Man filtriert ab und wäscht den Rückstand mit Benzol. Er besteht fast völlig aus wasserlöslichen Salzen und nur Spuren unlöslichen braunen Polymerisats. Die wässerige Lösung hat ein p_H 9,2—9,5 und zeigt Bromid-ion stark positiv. Die Benzollösungen werden i. V. bis fast zum Sirup eingedampft. Beim Erkalten kristallisiert die ganze Masse durch. Diese wird in 800 ccm kochendem Wasser gelöst, zweimal filtriert und ergibt beim Abkühlen fast weiße Schuppen, die nach Umkristallisieren aus Wasser den Schmp. 77,5—78° haben. 6,0 g = 34,7% d. Th., bez. auf Acetanilid.

4. *N-Acetyl-propyl-anilin* (IV)

3,853 g III werden in 40 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoxyd nach Adams hydriert. Nach Hydrierung des Katalysators werden 1013 ccm H_2 absorbiert, d. h. 101,5% d. Th. für eine Dreifachbindung. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft bis zum Sirup ein, nimmt in Petroläther auf, filtriert, engt auf ein Drittel ein und erhält weiße Kristalle vom Schmp. 48—49°. (Lit.: 56°, 47—48°, 49° [11]).

5. *Propargyl-p-toluidin* (V)

16,05 g p-Toluidin und 31,8 g wasserfreie Soda und 17,85 g Propargylbromid werden in 300 ccm Alkohol 15 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert von unverbrauchter Soda ab, engt i. V. zur Trockne ein, extrahiert 3-mal mit siedendem Benzol, dampft das Benzol i. V. völlig ab und destilliert i. V. bis zum

Sdp. $120°/_{11}$ ab. Der Rückstand wird i. V. fraktioniert. Man erhält eine schnell erstarrende Fraktion vom Sdp. $125—136°/_{11}$. Daraus erhält man bei erneuter Fraktionierung die Fraktion Sdp. $133—134{,}5°/_{12}$, die zu weißen Kristallen erstarrt; Schmp. 47—48,5°. Aus Methanol Schmp. 47,5—48°, leicht lösl. in verd. HCl, Cu-Rk. +, 7,0 g = 27,8% d. Th., bez. auf Toluidin. Alkalisches Permanganat +.

$C_{10}H_{11}N$ (145)	Ber.	C 82,80	H 7,58	N 9,65
	Gef.	» 82,12	» 7,67	» 9,71

6. *Di-propargyl-p-toluidin* (VI)

Bei der ersten Fraktionierung von V erhält man nach dem Rohprodukt mit Sdp. $125—136°/_{12}$ eine Fraktion vom Sdp. $140—150°/_{12}$ und daraus nach erneuter Fraktionierung die Fraktion Sdp. $142{,}5—146{,}5°/_{12}$, danach 3 Tropfen Nachlauf mit Sdp. $146{,}5—148°/_{11}$. Die Fraktion erstarrt, wird auf Ton gestrichen und ergibt weiße Kristalle vom Schmp. 51—56°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässerigem Alkohol Schmp. 57,5—58,5°; 5,57 g = 20,3% d. Th., bez. auf Toluidin. Cu-Rk. +, Permanganat nach gutem Schütteln +.

$C_{13}H_{13}N$ (183)	Ber.	C 85,25	H 7,10	N 7,65
	Gef.	» 84,86	» 7,16	» 7,55

7. *N-Acetyl-propargyl-p-toluidin* (VII)

A. 2 g V werden in 15 ccm Essigsäureanhydrid $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 130° erhitzt. Man verdünnt dann mit Wasser auf 150 ccm und kocht, bis fast alles in Lösung gegangen ist. Dann wird von den verbleibenden schwarzen Krusten abfiltriert und das Filtrat i. V. von der Essigsäure befreit. Man nimmt noch zweimal mit Wasser auf und dampft wieder ab. Der flüssige gelbe Rückstand wird i. V. fraktioniert, wobei man eine Rohfraktion vom Sdp. $154{,}5—167°/_{11}$ erhält. Nach zwei maliger Fraktionierung erhält man das Reinprodukt, ein klares, leicht gelbliches Öl vom Sdp. $156—157°/_{11}$, das eine negative Cu-Rk. ergibt. 1,76 g = 68,2%, bez. auf V. Permanganat +.

$C_{12}H_{13}ON$ (187)	Ber.	C 77,00	H 6,95	N 7,49
	Gef.	» 76,55	» 6,99	» 7,53

B. Die Lösung von 21,7 g Acet-p-toluidid in 350 ccm trockenem Benzol wird mit 5,68 g $NaNH_2$ 5 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei die NH_3-Entwicklung schon vor Beginn des Siedens beginnt; die Na-Verbindung scheidet sich sehr voluminös als Brei ab. Dann werden 17,35 g Propargylbromid zugegeben und 19 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert von den ausgeschiedenen Salzen ab und befreit das klare braune Filtrat i. V. vom Benzol. Der Rückstand wird i. V. fraktioniert und ergibt nach erneuter Fraktionierung das Reinprodukt mit Sdp. $154—156°/_{11}$. 12,4 g = 45,5% d. Th., bez. auf Acet-toluidid.

8. *N-Acetyl-propyl-p-toluidin* (VIII)

2,568 g VII werden in 30 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoxyd nach Adams hydriert. Nach Verbrauch von 20 ccm H_2 zur Hydrierung des Katalysators werden 615 ccm H_2 absorbiert, d. h. 99,8% d. Th. Man filtriert vom Katalysator ab und vertreibt den Alkohol. Die verbleibende viscose gelbe Flüssigkeit wird i. V. fraktioniert und ergibt das Reinprodukt mit dem Sdp. $141{,}5—142{,}5°/_{10}$.

$C_{12}H_{17}ON$ (191)	Ber.	C 75,4	H 8,90	N 7,33
	Gef.	» 74,9	» 8,88	» 7,21

9. *Propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester* (IX)

24,8 g p-Amino-benzoesäure-äthylester werden mit 17,9 g Propargylbromid und 15,9 g wasserfreier Soda in 300 ccm Alkohol 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert dann von unverbrauchter Soda ab, engt i. V. auf 100 ccm ein und füllt mit Wasser auf 500 ccm auf. Der ausfallende Niederschlag erstarrt

schnell und kann abgenutscht werden. Dabei tropft etwas Sirup ab. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und i. V. über KOH getrocknet. Dann wird er in 150 ccm Benzin (60—90°) suspendiert und verrieben, bis er hellgelb und feinkörnig ist. Man nutscht ab und wäscht auf der Nutsche mit Petroläther (30—50°) nach. Das Rohprodukt vom Schmp. 67—74° wird in 400 ccm siedendem Benzin gelöst, wobei 1,7 g hellbraunen, sirupösen Rückstands verbleiben mit dem Schmp. 53—74°. Die Benzin-Lösung wird dekantiert, und man erhält nach zweimaligem Umkristallisieren 15,7 g = 51,5% d. Th. Reinprodukt, rein weiß, Schmp. 77,5°, Cu-Rk. +, alkalisches Permanganat nach Minuten in der Kälte +.

$C_{12}H_{13}O_2N$ (203) Ber. C 70,95 H 6,40 N 6,90
Gef. » 70,70 » 6,40 » 7,00

10. *Di-propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester* (X)

Der bei der IX-Darstellung vom Rohniederschlag abtropfende Sirup wird mit dem Waschbenzin und Waschpetroläther des feinkörnigen Rohprodukts und mit dem beim Umkristallisieren aus Benzin verbleibende sirupösen Rückstand vereinigt und alles i. V. zum Sirup eingeengt. Dieser wird 5-mal mit je 300 ccm Petroläther (30—50°) unter Sieden extrahiert und jeweils vom Sirup dekantiert. Die vereinigten Extrakte werden auf 200 ccm eingeengt, und man erhält nach Erkalten gelbe Nadeln, die nach 6-mal. Umkristallisieren aus Petroläther unverändert bei 64,5—65,5° schmelzen. Weiße, lange Nadeln. Cu-Rk. + alkalisches Permanganat in der Kälte nach etwa 15 Min. +, da Substanz fast unlöslich ist.

$C_{15}H_{15}O_2N$ (241) Ber. C 74,40 H 6,22 N 5,81 O 13,28
Gef. » 74,17 » 6,56 » 5,92 » 13,63

11. *N-Acetyl-propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester* (XI)

A. 12 g IX und 50 g Essigsäureanhydrid werden 2 Stunden auf 130° erhitzt. Dann füllt man mit Wasser auf 500 ccm auf, kocht bis zur Lösung und filtriert heiß von verbleibendem, schwarzem Öl ab. Nach zweimaligem Dekantieren von Spuren dunklen Öls erhält man beim Erkalten fast weißes Rohprodukt und daraus nach zweimaligem Umkristallisieren aus 40-proc. Alkohol 8,85 g weiße Nadeln vom Schmp. 88,5—89°, d. h. 59% d. Th. Cu-Rk. —, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

$C_{14}H_{15}O_3N$ (245) Ber. C 68,80 H 6,13 N 5,72 Acetyl 17,55
Gef. » 68,17 » 6,12 » 5,80 » 17,80

B. 20,7 g N-Acetyl-p-amino-benzoesäure-äthylester werden in 200 ccm trokkenem Benzol mit 3,9 g $NaNH_2$ 5 Stunden am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Die Abscheidung der gelatinösen Na-Verbindung, die nicht so voluminös ist wie bei den vorigen Beispielen, beginnt schon vor Beginn des Siedens. Dann werden 11,9 g Propargylbromid zugegeben und 17 Stunden am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Man nutscht ab und befreit das Filtrat i. V. völlig vom Benzol. Der Rückstand wird in 150 ccm Alkohol aufgenommen und unter Kochen mit Wasser auf 300 ccm verdünnt. Man filtriert heiß ab und erhält nach Erkalten ein Kristallisat, aus dem man nach zweimaligem Umkristallisieren unter Filtrieren aus 25-proc. Alkohol 10,2 g weiße Nadeln vom Schmp. 88,5° erhält, d. h. 41,5% d. Th.

12. *N-Acetyl-propyl-p-amino-benzoesäure-äthylester* (XII)

4,859 g XI werden in 40 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoxyd nach Adams hydriert, bis nach Verbrauch von 20 ccm H_2 für den Katalysator die Absorption zum Stillstand gekommen ist. Verbrauch: 900 ccm H_2, d. h. 101,3% d. Th. Man nutscht vom Katalysator ab, dampft den Alkohol ab und fraktioniert i. V. Nach einigen Tropfen eines gelblichen Vorlaufs erhält man das Reinprodukt als klare, farblose Flüssigkeit vom Sdp. 194,5—195°/$_{10}$.

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249) Ber. C 67,40 H 7,63 N 5,62
Gef. » 67,11 » 7,63 » 5,69

13. *Propargyl-p-amino-benzoesäure* (XIII)

3,425 g p-Amino-benzoesäure werden im 200-ccm-Kolben mit 25 ccm Wasser versetzt und von 6,2 g $NaHCO_3$ so viel zugegeben, bis klare Lösung eingetreten ist. Dann wird mit 25 ccm Methanol verdünnt, wobei die Lösung klar bleibt. Man gibt den Rest des $NaHCO_3$ hinzu, der sich nicht mehr löst. Nach Aufwärmen unter Rühren werden 2,95 g Propargylbromid, in 150 ccm Methanol gelöst, in 6½ Stunden bei 66° unter fortwährendem Rühren zugetropft. Man rührt dann noch 15 Min., läßt abkühlen und zersetzt mit 100 ccm 15-proc. Essigsäure das überschüssige $NaHCO_3$ und setzt die Säure in Freiheit, die gelöst bleibt. I. V. engt man auf ein Fünftel des Volumens ein; dabei beginnt die Kristallabscheidung. Man versetzt mit 200 ccm Wasser, nutscht die jetzt vollständige Fällung ab und trocknet. Das gelbe Rohprodukt hat den Schmp. 159—179°; man erhält ein schwach gelbliches Reinprodukt nach zweimaligem Umkristallisieren aus 25-proc. Alkohol mit Schmp. 164,5—167°. 1,8 g = 41% d. Th. Cu-Rk. nur in hoher Konzentration schwach +, alkalisches Permanganat in der Kälte +, leicht lösl. in Alkalien, $NaHCO_3$, schwer lösl. in kaltem Wasser, leicht lösl. in kochendem Wasser.

$C_{10}H_9O_2N$ (175)	Ber.	C 68,60	H 5,14	N 8,00
	Gef.	» 69,05	» 5,17	» 8,00

14. *Di-propargyl-p-amino-benzoesäure* (XIV)

A. Wenn man bei der Darstellung von XIII das gelbe Rohprodukt statt in 25-proc. Alkohol in kochendem Wasser zur ersten Umkristallisation löst, verbleibt bei der heißen Filtration ein bräunlich schuppiger Rückstand vom Schmp. 208,5—210°. Daraus durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol hellbräunliche Schuppen, Schmp. 211—213° u. Z. Cu-Rk. +, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

$C_{13}H_{11}O_2N$ (213)	Ber.	C 73,21	H 5,17	N 6,58
	Gef.	» 72,91	» 5,27	» 6,89

B. 6,85 g p-Aminobenzoesäure werden mit 13,3 g $NaHCO_3$ in 60 ccm Wasser gelöst, dann 7,9 g Propargylbromid in 60 ccm Methanol zugefügt und 6 Stunden gelinde am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit 80 ccm 10-proc. Essigsäure zersetzt, wobei das Rohprodukt ausfällt. Abnutschen und trocknen. Das Filtrat enthält nach Aufarbeitung 0,3 g XIII vom Schmp. 163—167°, der Rückstand ist hellbraun und ergibt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 4,3 g = 40,5% d. Th. vom Schmp. 211—213° u. Z.

15. *N-Acetyl-propargyl-p-amino-benzoesäure* (XV)

A. 1,5 g XIII werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden auf 130—140° erhitzt und dann mit Wasser auf 150 ccm aufgefüllt. Nach Aufkochen filtriert man von schwärzlichen Krusten ab und dampft i. V. zur Trockne, nimmt zweimal mit Wasser auf und dampft zur Trockne. Dann nimmt man in 75 ccm kochendem Wasser auf, filtriert und erhält nach Abkühlen hellbraune Kristalle, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser und zuletzt aus Benzol den Schmp. 157—157,5° haben. 1,29 g = 69,2% d. Th.; leicht lösl. in kochendem Wasser, lösl. in kochendem Benzol, unlösl. in Benzin. Cu-Rk. —, alkalisches Permanganat in der Kälte +.

$C_{12}H_{11}O_3N$ (217)	Ber.	C 66,38	H 5,10	N 6,46	Acetyl 19,82
	Gef.	» 66,40	» 5,15	» 6,43	» 19,01

B. 17,9 g N-Acetyl-p-amino-benzoesäure und 7,8 g $NaNH_2$ werden in 200 ccm trockenem Benzol suspendiert und 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Die NH_3-Entwicklung setzt schon bei Beginn des Siedens ein. Die Suspension bildet in den ersten beiden Stunden Wandkrusten, die sich aber dann in einen feinkörnigen Niederschlag umwandeln, der beim Absetzen etwa ein Drittel der Lösung erfüllt.

Die NH_3-Entwicklung ist nach 5 Stunden beendet. Nach der 6. Stunde werden 11,9 g Propargylbromid zugegeben und 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert ab und erhält einen Rückstand, der weiße Schuppen und braunkörnigen Niederschlag enthält. Die Zersetzung mit Wasser und Aufarbeiten der stark alkalischen Lösung, die NH_3 entbindet, zeigt Bromid-ion und nach Filtration von wenig lockerem braunen Polymerisat beim Ansäuern einen hellbraunen Niederschlag, der sich nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser als 68% der eingesetzten Menge an Acetylverbindung vom Schmp. 253—255° u. Z. erweist. Aus dem benzolischen Filtrat, das unumgesetztes Propargylbromid enthält, erhält man nach Abdampfen des Benzols und des Propargylbromids und nach zweimaligem Umkristallisieren des zuerst harzigen Rückstands aus Wasser eine sehr geringe Menge sehr hellbrauner Kristalle vom Schmp. 153—155,5°, die eine negative Cu-Rk. zeigen, aber mit alkalischem Permanganat in der Kälte prompt reagieren, also noch nicht ganz reines XV darstellen.

16. *N-Acetyl-propyl-p-amino-benzoesäure* (XVI)

2,606 g XV werden in 30 ccm reinem Alkohol mit 100 mg Platinoxyd hydriert. Der Katalysator verbraucht 20 ccm H_2, dann werden 533 ccm H_2 aufgenommen, d. h. 98,7% d. Th. für eine Dreifachbindung. Man filtriert vom Katalysator ab und kristallisiert nach Verkochen des Alkohols aus Wasser zweimal um. Weiße Schuppen, Schmp. 170,5—171,5°, leicht lösl. in Alkalien und heißem Wasser.

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221)	Ber.	C 65,15	H 6,79	N 6,34
	Gef.	» 64,86	» 6,89	» 6,43

Über das Verhalten von Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raneynickel.*) IV.[1])

Von *Heinrich Hauptmann, Blanka Wladislaw, Lucy Lacerda Nazario* und *Wolfgang Ferdinand Walter*

(Aus dem "Departamento de Quimica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, Brasil")

(Eingelaufen am 18. Dezember 1951)

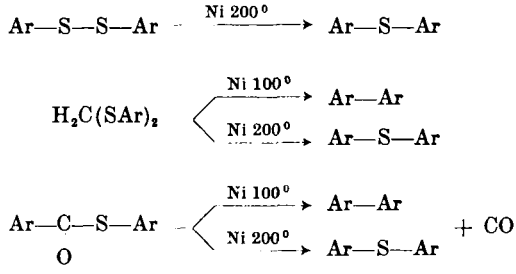
Vor einigen Jahren haben wir gefunden, daß eine Reihe von aromatischen Schwefelverbindungen, wie Disulfide, Merkaptale und Thioester aromatischer Merkaptane in Gegenwart von Raneynickel unter verhältnismäßig milden Bedingungen charakteristische Veränderungen erleiden[2]). Die Natur der dabei entstehenden Reaktionsprodukte hängt von der Vorgeschichte des Raneynickels ab: Wurde

*) Herrn Prof. Dr. A. Windaus zum 75. Geburtstag (25. 12. 1951) zugeeignet.

[1]) Die hier mitgeteilten Ergebnisse wurden am 29. 7. 1951 auf der „Conference on Organic Sulfur Chemistry" in der „Indiana University", Bloomington, Ind., vorgetragen.

[2]) I. Mitteilung. Experentia **4**, 385 (1948).

es vor Ausführung der Reaktion auf 100° erhitzt, so werden Diphenylderivate in mäßigen Ausbeuten isoliert[3,4]), während mit auf 200° vorerhitztem Raneynickel aus allen drei Verbindungstypen Thioäther in befriedigenden Ausbeuten gewonnen werden[3,4]).



Der Übergang von Diphenyldisulfid in Diphenylsulfid und „unidentifizierte schmierige Massen" ist von C. Graebe[5]) beobachtet worden. Nach O. Hinsberg[6]) findet hierbei eine Disproportionierung in Diphenylsulfid und Diphenyltrisulfid statt. F. Krafft und R. Schönherr[7]) erwähnen die Bildung von α,α-Dinaphtylsulfid aus dem entsprechenden Disulfid beim Erhitzen mit Kupferpulver, ebenso H. J. Barber und S. Smiles[8]) die von Diphenylensulfid aus dem Disulfid. Auch die Einwirkung von Zinn in Säure[9]), Aluminiumchlorid[10]) oder Diphenylsulfon[11]) führt Disulfide in Thioäther über.

Bei der Destillation von Aceton-diäthylmerkaptol bildet sich nach E. Baumann und E. Fromm[12]) Diäthylsulfid.

Daß auch aus Thioestern Thioäther gebildet werden können, ist unseres Wissens niemals berichtet worden.

Es konnte gezeigt werden, daß auf verschiedene Temperaturen erhitztes Raneynickel sich in seinem Wasserstoffgehalt unterscheidet. Nach Entgasung bei 100° und etwa 3 mm Druck enthält 1 g Raneynickel zwischen 10 und 14 ccm Wasserstoff. Nach Entgasung bei 200° ist nur noch etwa 1 ccm im Gramm vorhanden[13]). Diese

[3]) II. Mitteilung. Am. Soc. **72**, 707 (1950).
[4]) III. Mitteilung. Am. Soc. **72**, 711 (1951).
[5]) A. **174**, 189 (1874); Jahresber. **1874**, 459.
[6]) Ber. **43**, 1875 (1910).
[7]) Ber. **22**, 821 (1889).
[8]) Chem. Soc. **1928**, 1146.
[9]) M. Mousseron, C. r. **216**, 812 (1943); C. A. **38**, 4568 (1944).
[10]) J. Boeseken und O. A. W. Koning. Rec. **30**, 126 (1911); C. r. **49**, 8 (1951).
[11]) F. Krafft u. W. Vorster, Ber. **26**, 2815 (1893).
[12]) Ber. **22**, 2594 (1889).
[13]) Das bei 100° entgaste Nickel haben wir früher "hydrogen poor" Raneynickel genannt, das bei 200° entgaste "hydrogen free". Da diese Bezeichnungen sich als unpraktisch erwiesen haben, sollten an ihrer Stelle die Bezeichnungen „bei 100° bzw. bei 200° entgastes Raneynickel" gebraucht werden.

Werte wurden in der Weise bestimmt, das eine gewogene Menge vorerhitzten Raneynickels auf 500° erhitzt und der entwickelte Wasserstoff gemessen wurde. Obwohl, wie bekannt, Nickel Gase bis zu seinem Schmelzpunkt zurückhält, schien ein Erhitzen auf höhere Temperatur nicht notwendig. Man erhält mit bei 500° entgastem Nickel dieselben Reaktionsprodukte wie mit bei 200° entgastem.

Während früher nur das Verhalten von Thiobenzoaten aromatischer Merkaptane in Gegenwart von Raneynickel studiert worden war, wobei aus den Benzoesäure-naphtylestern alle drei möglichen Thioäther gewonnen wurden,

$$H_5C_6-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-S-C_{10}H_7 \rightarrow H_5C_6-S-C_6H_5 + H_7C_{10}-S-C_{10}H_7 + H_5C_6-S-C_{10}H_7 + CO^{14})$$

konnten wir neuerdings zeigen, daß auch Thiobenzoesäure- und Thionaphtoesäure-äthylester der gleichen Umsetzung fähig sind. So erhielten wir aus Thiobenzoesäure-äthylester ein Gemisch der drei möglichen Thioäther, in dem das Äthyl-phenylsulfid vorherrschte. Die beiden Naphtoesäure-äthylester lieferten Dinaphtylsulfid und Naphtyl-äthylsulfid; die Isolierung des flüchtigen Diäthylsulfids war bei der hier gewählten Versuchsanordnung nicht zu erwarten.

Um über den Mechanismus der Umsetzungen näheren Aufschluß zu erhalten, haben wir zunächst die Frage gestellt, ob es sich bei der Thioätherbildung aus Disulfiden um eine inter- oder eine intramolekulare Reaktion handelt und haben daher ein Gemisch von Diphenyl-disulfid und α,α-Dinaphtyl-disulfid in Xylol mit bei 200° entgastem Raneynickel unter Rückfluß erhitzt. Im Falle einer intramolekularen Reaktion sollten nur die beiden einfachen Thioäther entstehen, während im Verlauf einer intermolekularen Umsetzung auch der gemischte Thioäther, Phenyl-α-naphtyl-sulfid, sich bilden sollte. Der Versuch entschied eindeutig zugunsten der intermolekularen Reaktion; ungefähr der dritte Teil des gebildeten Thioäther-Gemisches bestand aus Phenyl-α-naphtyl-sulfid, der Rest, wie zu erwarten war, aus den beiden einfachen Thioäthern.

$$H_5C_6-S-S-C_6H_5 + H_7C_{10}-S-S-C_{10}H_7 \longrightarrow H_5C_6-S-C_6H_5 + H_7C_{10}-S-C_{10}H_7 + H_5C_6-S-C_{10}H_7$$

Mit Hilfe eines analogen Versuches konnte der intermolekulare Charakter der Thioätherbildung aus Thioestern bewiesen werden. Hier bildete sich beim Erhitzen einer Xylol-lösung von Thiobenzoesäure-phenylester und α-Thionaphtoesäure-naphtylestern in Gegenwart

[14]) Für alle Reaktionen, bei denen mehrere Thioäther gebildet werden, kann, wie schon früher erwähnt, keine quantitative Gleichung aufgestellt werden. Die hier gegebenen Schemata sollen lediglich den qualitativen Reaktionsverlauf verdeutlichen.

von Raneynickel ein Gemisch von drei Thioäthern, das ungefähr zur Hälfte aus Phenyl-α-naphtyl-sulfid bestand.

$$H_5C_6\text{–}\underset{\underset{O}{|}}{C}\ S\text{–}C_6H_5 + H_7C_{10}\text{–}C\ S\ C_{10}H_7 \quad -$$
$$O$$
$$H_5C_6\text{–}S\text{–}C_6H_5 + H_7C_{10}\text{–}S\ C_{10}H_7 + H_5C_6\ S\text{–}C_{10}H_7 + CO$$

Auch Merkaptane sollten unter den gleichen Versuchsbedingungen in Thioäther übergeführt werden. In der Tat konnte aus Thiophenol durch Erhitzen in Xylol-lösung unter Rückfluß in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel Diphenylsulfid in 78,5% Ausbeute gewonnen werden.

$$2\ H_5C_6\text{—}SH \rightarrow H_5C_6\text{—}S\text{—}C_6H_5$$

Ein Gemisch von Thiophenol und α-Thionaphtol lieferte unter denselben Bedingungen Diphenylsulfid, α,α-Dinaphtylsulfid und Phenyl-α-naphtyl-sulfid neben etwas Naphtalin, das durch reduzierende Entschwefelung gebildet worden war.

$$H_5C_6\ SH + H_7C_{10}\ SH \rightarrow H_5C_6\ S\text{–}C_6H_5 + H_7C_{10}\ S\text{–}C_{10}H_7 + H_5C_6\ S\text{–}C_{10}H_7$$

Die Bildung von Thioäthern aus Merkaptanen ist an sich eine bekannte Reaktion. Nach R. Leuckart[15]) wird bei der Destillation von α-Thionaphtol α,α-Dinaphtylsulfid erhalten. P. Sabatier und A. Mailhe[16]) beschreiben ein analoges Verhalten verschiedener aliphatischer Merkaptane. Die Reaktion wird in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren, z. B. Cadmiumsulfid, zur Darstellungsmethode für Thioäther. Weiterhin ist hier auch die Bildung von Thioäthern aus Bleimerkaptiden zu erwähnen, die von A. Kekulé und Szuch[17]) am Phenylmerkaptid entdeckt, von F. Krafft und R. Schönherr[18]) zur Herstellung von Naphtylsulfid und von P. Klason[19]) und von R. Otto[19]) zur Bereitung aliphatischer Thioäther verwendet worden ist. Schließlich sei noch die Beobachtung von J. J. B. Deuss[20]) erwähnt, wonach Thiophenol sowie o- und p-Thiokresol durch Behandlung mit Aluminiumchlorid in die entsprechenden Thioäther übergehen, wobei sich aus Thiophenol auch noch Thianthren bildet. Abgesehen von der letzten, sicherlich im Mechanismus verschiedenen Reaktion, erfordern alle diese Reaktionen höhere Temperaturen als die Thioätherbildung in Gegenwart von Raneynickel. Das trifft besonders für die aromatischen Merkaptane zu, die erst bei Temperaturen zwischen 280° und 320° in Thioäther übergehen.

Wir haben seinerzeit angenommen, daß freie Arylmerkaptoradikale als Zwischenprodukte der Thioätherbildung auftreten. Die Tatsache, daß es sich bei allen diesen Umsetzungen um intermolekulare Reaktionen handelt, scheint uns eine wichtige Stütze für diese Annahme zu bilden.

---

[15]) J. pr. (2) **41**, 179 (1890); Jahresber. **1890**, 1154; C. **1891**, 1, 760.
[16]) C. r. **150**, 1569 (1910); C. **1910**, II, 790.
[17]) Z. f. Chemie **1867**, 194; Jahresber. **1867**, 628.
[18]) Ber. **20**, 3407 (1887). Hier ist erwähnt, daß auch $Cu(SC_2H_5)_2$ bei trockenem Erhitzen $H_5C_2\text{—}S\text{—}C_2H_5$ liefert.
[19]) Ber. **23**, 1289 (1889).
[20]) Rec. **27**, 145 (1908); C. **1908**, II, 690; Rec. **28**, 137 (1909); C. **1909**, I, 1652.

Disulfide dissoziieren schon, wenn sie in Toluollösung auf 100° erhitzt werden, teilweise in freie Arylmerkapto-radikale[21]) (von Schönberg Arylthiyle genannt), so daß der Annahme ihres Auftretens als Zwischenprodukte der Umwandlung von Disulfiden in Thioäther nichts im Wege steht. Die Möglichkeit der Bildung von Arylmerkapto-radikalen aus Merkaptalen und Merkaptolen geht aus anderen Versuchen Schönbergs hervor. Er hat gezeigt, daß diejenigen Substituenten, welche die Dissoziation der Hexaphenyläthane begünstigen, die gleiche Wirkung in der Reihe der substituierten Benzophenon-benzylmerkaptole hervorrufen[22]), ebenso daß die, die sie erschweren, dies in beiden Reihen tun. Diese Beobachtung läßt eine homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung sehr wahrscheinlich erscheinen. Weiterhin läßt sich die Hitzezersetzung von Phenylmerkaptolen aromatischer Ketone, die zur Bildung von Diphenyldisulfid und Thioketonen neben „unidentifizierten Reaktionsprodukten" führt[23]), am zwanglosesten durch die Annahme des intermediären Auftretens von Phenylmerkapto-radikalen erklären:

$$2\,Ar_2C(SC_6H_5)_2 \rightarrow [2\,Ar_2\dot{C}SC_6H_5 + 2\cdot S\ C_6H_5] \rightarrow 2\,Ar_2C{=}S + H_5C_6{-}S{-}S{-}C_6H_5$$

Die Bildung von Arylmerkapto- und Benzoyl-radikalen aus Thiobenzoaten scheint bisher nicht beobachtet worden zu sein. Trotzdem lassen sich eine Reihe von Tatsachen anführen, die für das Auftreten solcher Radikale sprechen. Die reduzierende Entschwefelung von Äthylthiobenzoat führt, wie M. L. Wolfrom und J. V. Karabinos[24]) gezeigt haben, zu Benzaldehyd. Unter den Bedingungen dieser, den hier beschriebenen nahe verwandten, Reaktion bleibt also die Bindung des Carbonylkohlenstoffs an den Benzolkern intakt, während die an den Schwefel gespalten wird. Andrerseits deutet die erwähnte Bildung von Kohlenoxyd[4]) darauf hin, daß auch während der hier beschriebenen Reaktionen Benzoyl-radikale, intermediär auftreten. Es ist bekannt, daß aus ihnen unter milden Bedingungen Kohlenoxyd abgespalten wird, was z. B. bei der photochemischen Zersetzung von Acetophenon[25]) und Benzaldehyd[26]) beobachtet worden ist. Wir[4]) konnten zeigen, daß bei der Behandlung der Thiobenzoesäure-ester mit bei 100° entgastem Raneynickel

[21]) A. Schönberg, E. Rupp und W. Gumlich, Ber. **66**, 1932 (1933).
[22]) A. Schönberg und O. Schütz, Ber. **62**, 2322 (1929); A. **457**, 47 (1927).
[23]) A. Schönberg, O. Schütz, V. Bruckner und S. Peter, Ber. **62**, 2550 (1929).
[24]) Am. Soc. **66**, 909 (1944).
[25]) H. H. Glazebrook und T. G. Pearson, Chem. Soc. **1939** 589.
[26]) M. Hemptinne, C. r. **186**, 1295 (1927); C. **1928**, II, 15; E. W. R. Steacie, Atomic and Free Radical Reactions, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1946, 385.

der Benzolkern der Benzoesäure in das Diphenyl eingeht, womit auch das Auftreten des Phenyl-radikals als Spaltstück des Benzoyl-radikals belegt ist. Nach alledem dürfte die homolytische Spaltung der Bindung zwischen Schwefel und dem Carbonylkohlenstoff die erste wesentliche Veränderung des Thioestermoleküls darstellen, eine Reaktionsweise, die auch den intermolekularen Charakter der Thioätherbildung am zwanglosesten erklärt.

Die Bildung von Thioäthern aus Arylmerkapto-radikalen unter dem Einfluß von Raneynickel ist der bereits erwähnten Darstellung von aromatischen Sulfiden aus Bleimerkaptiden analog, wenn sie nicht überhaupt unter intermediärer Bildung von Merkaptiden vor sich geht, wie das für die von Cadmiumsulfid katalysierte Umwandlung von Merkaptanen in Thioäther angenommen wird. Wir haben uns davon überzeugt, daß p,p-Ditolyl-nickelmerkaptid bei 140° in Gegenwart von Raneynickel ziemlich rasch verändert wird, und daß aus dem Reaktionsgemisch p,p-Ditolylsulfid in nicht unbeträchtlicher Menge isoliert werden kann[27]).

Der Verlauf der Umsetzungen der Disulfide und Thiole ist auf Grund der hier entwickelten Vorstellungen verständlich. In ihnen sind beide aromatischen Radikale unmittelbar an Schwefel gebunden, so daß sich aus beiden Arylmerkapto-radikale bilden können. Die Bildung von Diphenylsulfid aus Thiobenzoesäure-naphtylestern bedarf jedoch einer Erklärung, da im Ester der Benzolkern nicht unmittelbar an Schwefel gebunden ist, sich also aus ihm keine Phenylmerkapto-radikale bilden können.

Es wäre denkbar, daß intermediär auftretende Phenyl-radikale mit bereits gebildetem Thioäther reagieren. Diese Möglichkeit konnten wir jedoch ausschließen. Als wir ein Gemisch aus Thiobenzoesäure-phenylester und α,α-Di-naphtylsulfid in Xylol in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel erhitzten, verhielten sich beide Substanzen als wenn sie allein vorhanden wären: α,α-Dinaphtylsulfid wurde praktisch quantitativ wiedergewonnen, während der Thiobenzoesäure-phenylester in Diphenylsulfid übergeführt wurde.

Ein anderer Weg für die Bildung von Diphenylsulfid aus Thiobenzoesäure-naphtylester könnte die Disproportionierung von Phenyl-naphtylsulfid, dessen Entstehung keiner Erklärung bedarf, sein. Um diese Annahme zu prüfen, unterwarfen wir eine Reihe von gemischten Thioäthern der Einwirkung von bei 200° entgastem Raneynickel. Wir hatten bereits kurz erwähnt[4]), daß Phenylbenzylsulfid unter diesen Bedingungen nicht beständig ist, was jedoch durch die geringe Festigkeit der Bindung zwischen dem

[27]) Wir danken Herrn W. Gallenkamp für die Ausführung dieses Versuchs.

Schwefel und der Methylengruppe[28]) bedingt sein konnte. Das Verhalten der neuerdings untersuchten gemischten Thioäther läßt jedoch keinen Zweifel daran, daß diese Verbindungen sich zu einem Gemisch der beiden entsprechenden Thioäther disproportionieren können. Äthylphenylsulfid lieferte beim Erhitzen in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel Diphenylsulfid und Diäthylsulfid, Äthyl-β-naphtylsulfid, β,β-Dinaphtylsulfid und Naphtalin, Phenyl-α-naphtylsulfid Diphenylsulfid und α,α-Dinaphtylsulfid, während aus Phenyl-β-naphtylsulfid nur β,β-Dinaphtylsulfid neben etwas Naphtalin erhalten wurde. Bemerkenswerterweise ist diese Reaktion in Lösung stark gehemmt; manchmal ist eine Disproportionierung der gemischten Thioäther in Lösung nicht festzustellen. Es scheint, daß die Adsorption der Thioäther an die Metalloberfläche so schwach ist, daß sie aus Lösung nicht genügend adsorbiert werden. Selbst in Abwesenheit von Lösungsmittel jedoch geht die Disproportionierung der gemischten Thioäther langsamer vor sich als die Umwandlungen der Disulfide, Thioester und Merkaptale, wie aus dem Vorhandensein beträchtlicher Mengen Ausgangsmaterial am Ende der üblichen Reaktionszeit hervorgeht. So ist es verständlich, daß bei der Reaktion der Thiobenzoesäure-naphtylester nur ein Teil des Phenyl-naphtylsulfids zur Bildung von Diphenylsulfid verbraucht wird, während der andere erhalten bleibt.

Wir haben ferner den Einfluß von Substituenten auf die Thioätherbildung studiert, indem wir zunächst eine Reihe von p,p'-disubstituierten Diphenyldisulfiden der Einwirkung von bei 200° entgastem Raneynickel in Xylol unterwarfen. Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, wurden fast alle diese Verbindungen in die entsprechenden Thioäther übergeführt. Die Ausbeuten schwankten, jedoch dürften

Tab. 1

Disulfid	Sulfid Ausbeute %	Disulfid zurückgewonnen %
Diphenyldisulfid[3])	82,1	—
pp'-Ditolydisulfid	89,6	—
pp'-Dichlor-diphenyldisulfid	73,4	—
pp'-Diamino-diphenyldisulfid	57,4	—
pp'-Bis-dimethylamino-diphenyldisulfid	67,6	—
pp'-Bis-acetamino-diphenyldisulfid . .	53,0	—
pp'-Dimethoxy-diphenyldisulfid . . .	72,9*)	—
αα'-Dinaphtyldisulfid	81,1	—
pp'-*Dinitro*-diphenyldisulfid	—	91,6

*) Außerdem wurde pp'-Dimethoxy-diphenyl (3%) erhalten. Wir haben uns davon überzeugt, daß unter den Versuchsbedingungen aus p,p'-Dimethoxy-diphenylsulfid p,p'-Dimethoxy-diphenyl gebildet wird.

[28]) E. Bergmann und S. Fujise, A. **483**, 65 (1930).

die niedrigen Werte im Falle des p,p'-Diamino- und p,p'-Bis-acet-amino-diphenyldisulfids durch Nebenreaktionen verschuldet sein, da in beiden Fällen nach Abtrennen des betreffenden Thioäthers ein beträchtlicher, nicht kristallisierender Rückstand zurückblieb.

In scharfem Gegensatz zu den übrigen Disulfiden wurde das p,p'-Dinitro-diphenyldisulfid durch 15-stündiges Kochen in Xylol in Gegenwart von bei 200° entgastem Raneynickel praktisch nicht verändert. Es wurde zu 91,6% zurückgewonnen und im Reaktionsgemisch konnte kein Thioäther nachgewiesen werden. Wir haben eine analoge Beobachtung in der Reihe der Thiobenzoesäure-ester gemacht. p-Methoxy-thiobenzoesäurephenylester wurde zu 63% in p-Methoxy-diphenylsulfid verwandelt, während die entsprechende p-Nitroverbindung zu 71,6% wiedergewonnen wurde. Aus diesen, allerdings nur orientierenden, Versuchen sowie aus früheren Beobachtungen geht hervor, daß auch hier die p-Nitroverbindung, wenn überhaupt, nur sehr langsam reagiert, während Thiobenzoesäure-phenylester[4]) und sein p-Methoxy-Derivat glatt in die entsprechenden Sulfide übergeführt werden. Wir hoffen, in Bälde weitere Belege für diese Feststellung beibringen zu können.

Eine ähnliche Beobachtung hatte Wood[29]) gemacht, als er substituierte Trithiobenzaldehyde der Einwirkung von Kupfer unterwarf. Aus p-Nitro-trithiobenzaldehyd wurde kein Stilben gebildet. Andrerseits sind eine Reihe von Fällen bekannt, in denen die Nitroverbindungen leichter in Radikale dissoziieren als die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen. So ist p-Hexanitrohexaphenyläthan bei Zimmertemperatur zu 100% dissoziiert[30]), Hexaphenyläthan nur zu wenigen Proc. p-Nitrobenzophenon-dibenzylmerkaptol wird bei tieferer Temperatur gespalten als die unsubstituierte Verbindung[22]) und o,o'-Dinitrophenyldisulfid reagiert leichter mit Quecksilber als Diphenyldisulfid[31]).

Die Reaktionsfähigkeit der Nitroverbindungen schien immer dann geringer zu sein als die der nicht oder anders substituierten, wenn die Umsetzung an einer festen metallischen Oberfläche vor sich ging, so daß es nahe lag, anzunehmen, der Einfluß der Nitrogruppe bestehe nicht in einer Stabilisierung des Disulfid-moleküls, sondern in einer Vergiftung der Metalloberfläche. Um diese Hypothese zu prüfen, haben wir die Einwirkung von bei 200° entgastem Raneynickel auf Diphenyldisulfid, die normalerweise in 82-proc.

[29]) J. H. Wood, J. H. Bacon, A. W. Meibohm, W. H. Thockmorton und G. P. Turner, Am. Soc. **63**, 1334 (1941).

[30]) K. Ziegler, A. **458**, 248 (1927); W. Hückel, Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie, Leipzig 1934, 1. Band, S. 113.

[31]) H. Lecher, Ber. **53**, 577 (1920).

Ausbeute zu Diphenylsulfid führt[3]), in Gegenwart von Dinitrodiphenyl vor sich gehen lassen. In diesem Falle wurde nicht nur kein Diphenylsulfid gefunden, sondern vier Fünftel des eingesetzten Diphenyldisulfids zurückgewonnen. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Beständigkeit der verschiedenen nitrierten Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raneynickel eine Folge der Vergiftung der Metalloberfläche durch die Nitrogruppe ist, die, wie wir annehmen, bevorzugt und stärker adsorbiert wird. Die bevorzugte Adsorption von Nitrogruppen dürfte auch die Ursache dafür sein, daß Schwefelverbindungen, starke Katalysatorgifte bei der Hydrierung von Äthylenen mit Raneynickel, auf die Reduktion von Nitrogruppen mit diesem Katalysator ohne Einfluß sind.

Auch andere sauerstoffhaltige Gruppen hindern die Umsetzungen von Schwefelverbindungen an Metalloberflächen. Wood[28]) fand nur Spuren von Stilben bei der Einwirkung von Kupfer auf o- und p-Oxythiobenzaldehyde. In allen diesen Fällen handelt es sich um Gruppen, in denen die Bindung des Sauerstoffs an das Nachbaratom entweder bereits polar oder zum mindesten leicht polarisierbar ist.

Auch Sulfone werden durch Vermittlung der Sauerstoffatome an Raneynickel adsorbiert im Gegensatz zu Sulfiden, bei denen das Schwefelatom an der Metalloberfläche fixiert wird, wie D. Bonner[32]) jüngst durch seine schönen Versuche über den sterischen Verlauf der reduzierenden Entschwefelung der beiden Verbindungsklassen gezeigt hat.

Es mag nicht unerwähnt bleiben, daß die Ergebnisse dieser Versuche eine völlige Bestätigung der früher von uns geäußerten Ansichten[4]) über den Verlauf dieser Reaktion bringen.

Wir danken der „Rockefeller Foundation" für die Unterstützung dieser Arbeiten, ebenso dem "Conselho Nacional de Pesquisas", Rio de Janeiro, für zwei Stipendien.

Beschreibung der Versuche

Herstellung und Vorbehandlung des Raneynickels. Das Raneynickel wurde nach der Vorschrift von Ruggli und Preiswerk[33]) hergestellt. Es wurde erst mit Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Benzol gewaschen und unter Benzol aufbewahrt.

Zu Beginn des Versuchs wurde die gewünschte Menge Raneynickel mit Benzol in einen Meßzylinder übergeführt, 10 Minuten absitzen gelassen und aus ihrem Volumen

[32]) Diskussionsbemerkung auf der "Conference on Organic Sulfur Chemistry" Indiana University. Am. Soc. im Druck.

[33]) Helv. **22**, 495 (1939).

ihr Gewicht geschätzt (1 ccm Nickel entsprechen unter diesen Bedingungen ungefähr 1,5 g; die Gewichtsangaben für Raneynickel sind auf etwa 20% genau). Dann wurde das Nickel in einen Rundkolben von 250 ccm übergespült, und das Benzol abdekantiert, so daß das Metall gerade eben noch von ihm bedeckt blieb. Der Stopfen, der zwei Glasrohre mit Hähnen und einen Tropftrichter trug, wurde aufgesetzt und i. V. bei etwa 100° das Benzol entfernt. Danach wurde der Kolben unter Ausschluß der Außenluft an eine Ölpumpe angeschlossen und, auf etwa 3 mm evakuiert, in einem Metallbad 2 Stunden lang auf 200° bzw. 500° erhitzt. Der zur Ölpumpe führende Hahn wurde geschlossen und durch den Tropftrichter die Lösung der zur Umsetzung bestimmten Substanz zufließen gelassen, deren Volumen bei den Versuchen in Xylollösung so bemessen war, daß das Raneynickel von einer etwa 3 cm dicken Flüssigkeitsschicht bedeckt wurde[34]). Erst dann wurde Luft bzw. Stickstoff in den Kolben eingelassen und gemäß der im folgenden gemachten Angaben verfahren.

Reaktion von Thiobenzoesäure-phenylester

5,0 g Thiobenzoesäure-phenylester in Xylol wurden zu 25 g bei 500° entgastem Raneynickel zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrere Male mit heißem Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen eingeengt. Der flüssige Rückstand wurde i. V. destilliert. Bei 126—130° gingen 3,26 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit über, deren Sulfon durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig erhalten wurde. Es schmolz bei 125,5—126,5° und zeigte im Gemisch mit authentischem Diphenylsulfon keine Erniedrigung.

Thiobenzoesäure-äthylester

Im geschlossenen Rohr. 14,5 g Thiobenzoesäure-äthylester in möglichst wenig Benzol gelöst und 75 g Raneynickel (bei 200° entgast) wurden im Bombenrohr 15 Stunden auf 140° erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Benzol extrahiert. Als dieses auf dem Wasserbad abdestilliert wurde, schied sich im Kolben ein Nickelspiegel ab, von dem abdekantiert wurde. Der Rückstand der Benzollösung wurde fraktioniert. Bei 90° destillierten 0,58 g einer farblosen Flüssigkeit, die mit Perhydrol in Eisessig oxydiert wurde. Das gebildete Sulfon schmolz bei 69—70° (Schmelzpunkt des Diäthylsulfons 70°)[35]). Bei 200—202° gingen 4,4 g einer weiteren Substanz über, deren Sulfon durch Oxydation mit Kaliumpermanganat erhalten werden konnte. Es schmolz bei 42° und zeigte mit authentischem Äthyl-phenylsulfon keine Erniedrigung. Als die Fraktionierung nunmehr i. V. fortgesetzt wurde, wurden bei $145°/_{30}$ 1,35 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die mit Natronlauge in Äthylmerkaptan und Benzoesäure gespalten werden konnte. Bei $159°/_{17}$ destillierten 1,25 g einer schwach gelblichen Flüssigkeit, deren Sulfon, mit Perhydrol in Eisessig erhalten, bei 124—126° schmolz und im Gemisch mit Diphenylsulfon keine Erniedrigung zeigte.

Wiedergefunden: 68% C_2H_5, 52,7% C_6H_5[36]).

---

[34]) Bei den Versuchen ohne Lösungsmittel wurde das Volumen der Lösung so bemessen, daß das Nickel gerade von ihr bedeckt wurde.

[35]) V. Öfele, A. **127**, 370 (1863); **132**, 87 (1864); Beilstein, Bd. I, pag. 346.

[36]) Wie erwähnt, ist die Aufstellung einer Reaktionsgleichung und somit die übliche Berechnung der Ausbeuten hier nicht möglich. Daher haben wir die in den Reaktionsprodukten enthaltenen Mengen der verschiedenen Radikale berechnet, um auf diese Weise wenigstens ungefähr die Größe der Substanzverluste durch Nebenreaktionen — hauptsächlich wohl durch reduzierende Entschwefelung — abschätzen zu können.

β-Thionaphtoesäure-äthylester

2,5 g β-Thionaphtoesäure-äthylester in möglichst wenig Benzol gelöst, wurden zu 12,5 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und i. V. zur Trockne verdampft. Dann wurde die Mischung im Stickstoffstrom 15 Stunden lang auf 140 bis 145° erhitzt. Dabei sublimierten 0,1 g einer farblosen kristallinen Substanz vom Schmp. 79—80°, die mit Naphtalin gemischt, keine Erniedrigung zeigte. Das Reaktionsgemisch wurde mit heißem Benzol mehrfach extrahiert und die vereinigten Benzollösungen eingedampft, wobei ein aus Öl und Kristallen bestehender Rückstand verblieb. Durch Kristallisation aus Alkohol wurden 0,4 g einer weißen, kristallinen Substanz erhalten, die bei 150—151° schmolz und keine Erniedrigung im Gemisch mit β,β-Dinaphtylsulfid zeigte. Die Mutterlaugen wurden vom Lösungsmittel befreit und der ölige Rückstand i. V. destilliert. Bei $170{,}5°/_{15}$ gingen 0,58 g einer farblosen Flüssigkeit über. Diese lieferte nach Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine farblose kristallisierte Substanz, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 71—73° schmolz und keine Erniedrigung im Gemisch mit Äthyl-β-naphtylsulfon zeigte.

Wiedergefunden: 25% C_2H_5, 58% $C_{10}H_7$.

α-Thionaphtoesäure-äthylester

a) Ohne Lösungsmittel. Als 7 g α-Thionaphtoesäure-äthylester und 37 g Raneynickel (bei 200° entgast) in gleicher Weise behandelt und aufgearbeitet wurden, wurden die folgenden Reaktionsprodukte erhalten: 0,5 g Naphtalin, 0,75 g Äthyl-α-naphtylsulfid, identifiziert durch Oxydation zum entsprechenden Sulfon, Schmp. 87—89° (aus Alkohol) und 1,5 g α,α-Dinaphtylsulfid, Schmp. 108—109° (aus Alkohol). Alle Substanzen wurden durch Mischschmelzpunkt mit authentischem Material identifiziert.

Wiedergefunden: 16% C_2H_5, 57% $C_{10}H_7$.

b) In Xylollösung. 10,7 g α-Thionaphtoesäure-äthylester und 54 g Raneynickel (bei 200° entgast) in Xylol wurden unter Rühren 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Fraktionieren des Rückstandes wurden die folgenden Reaktionsprodukte erhalten: 3,9 g Äthyl-α-naphtylsulfid, Sdp. 152—153°/5, identifiziert durch Oxydation zum entsprechenden Sulfon, Schmp. 87—89° (aus Alkohol), und 1,2 g α,α-Dinaphtylsulfid, Schmp. 108—110° (aus Alkohol).

Wiedergefunden: 41,5% C_2H_5, 59% $C_{10}H_7$.

Diphenyl-disulfid und α,α-Dinaphtyl-disulfid

1,76 g Diphenyl-disulfid und 2,57 g α,α-Dinaphtyl-disulfid in Xylol wurden zu 22 g Raneynickel zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrmals mit heißem Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der flüssige Rückstand wurde i. V. fraktioniert. Bei $151°/_{11}$ gingen 0,98 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit über, die nach Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 124—126° lieferte, die keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Diphenylsulfon zeigte. Bei $217—222°/_{11}$ destillierten 1,2 g einer weiteren Substanz, die mit Perhydrol in Eisessig zu einem Sulfon vom Schmp. 97—99°, unverändert nach Zumischung von Phenyl-α-naphtylsulfon, oxydiert werden konnte. Im Destillierkolben verblieb ein fester Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Alkohol 1,1 g α,α-Dinaphtylsulfid vom Schmp. 108,5—110° erhalten wurden, das mit authentischem Material keine Erniedrigung zeigte.

Wiedergefunden: 94% C_6H_5, 81% $C_{10}H_7$.

Thiobenzoesäure-phenylester und α-Thionaphtoesäure-α-naphtylester

Eine Lösung von 2,1 g Thiobenzoesäure-phenylester und 3,1 g α-Thionaphtoesäure-α-naphtylester in Xylol wurde zu 26 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mit heißem Xylol mehrfach ausgekocht und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Fraktionierung i. V. 2 Fraktionen: 0,5 g einer gelblichen Flüssigkeit gingen bei 140—142°/$_8$ über und lieferten bei der Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine kristallisierte farblose Substanz vom Schmp. 124—126°; Mischschmp. mit Diphenylsulfon 124—126°. Die zweite betrug 1,97 g und destillierte bei 215°/$_8$. Sie lieferte bei der Oxydation eine kristallisierte farblose Substanz vom Schmp. 97—99°; Mischschmp. mit Phenyl-α-naphtylsulfon; 97—99°. Im Kolben verblieb 1,1 g eines festen Rückstandes, der aus Alkohol umkristallisiert bei 108—110° schmolz; Mischschmp. mit α,α-Dinaphtylsulfid 108—110°.

Wiedergefunden: 67% C_6H_5, 65% $C_{10}H_7$.

Thiophenol

5 g Thiophenol in Xylol wurden zu 25 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses wiederholt mit Xylol ausgekocht, und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand wurde i. V. destilliert. Bei 138—140°/$_5$ destillierten 3,3 g = 78,5% d. Th. einer leicht gelblichen Flüssigkeit, die durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig in eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 124—126° übergeführt wurde, die keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Diphenylsulfon zeigte.

Wenn 7,7 g Thiophenol und 39 g Raneynickel in etwa 100 ccm Xylol im Stickstoffstrom 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurden, betrug nach gleicher Aufarbeitung die Ausbeute an Diphenylsulfid 4,66 g = 70,6% d. Th.

α-Thionaphtol und Thiophenol

6,8 g Thiophenol und 9,85 g α-Thionaphtol in Xylol wurden zu 85 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und 12 Stunden lang unter Rühren im Stickstoffstrom am Rückfluß gekocht. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrmals mit Äther gewaschen und die vereinigten Lösungen eingedampft. Der flüssige Rückstand wurde i. V. fraktioniert. Zunächst sublimierten 0,5 g einer farblosen kristallinen Substanz vom Schmp. 79—80° (keine Erniedrigung im Gemisch mit Naphtalin). Bei 125—127°/$_2$ gingen 2,4 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit über, die durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig in eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 124—126° (aus Alkohol) übergeführt wurde, die im Gemisch mit Diphenylsulfon keine Erniedrigung zeigte. Bei 218 bis 220°/$_{11}$ ließen sich 4,05 g einer weiteren Fraktion erhalten, die beim Abkühlen erstarrte und nach Umkristallisation aus Alkohol bei 39—41° schmolz. (Keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Phenyl-α-naphtylsulfid.) Mit Perhydrol in Eisessig wurde ein Sulfon vom Schmp. 99—100° erhalten, das mit Phenyl-α-naphtylsulfon keine Erniedrigung zeigte. Der im Kolben verbliebene feste Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert. Er schmolz bei 109—110° und zeigte im Gemisch mit α,α-Dinaphtylsulfon keine Schmelzpunktserniedrigung. Sein Gewicht betrug 3,2 g.

Wiedergefunden: 69% C_6H_5, 70,6% $C_{10}H_7$.

α,α-Dinaphtylsulfid und Thiobenzoesäure-phenylester

Eine Lösung von 1,95 g α,α-Dinaphtylsulfid und 1,45 g Thiobenzoesäure-phenylester in Xylol wurde zu 20 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 15 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mit heißem Xylol mehrfach extrahiert; die vereinigten Xylollösungen wurden zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand wurde i. V. fraktioniert. Bei $135°/_3$ destillierten 0,78 g = 57,8% d. Th. einer gelblichen Flüssigkeit, die, mit Wasserstoffsuperoxyd in Eisessig oxydiert, eine farblose kristallisierte Substanz vom Schmp. 124—126° lieferte: Mischschmp. mit Diphenylsulfon 124—126°. Weiterhin destillierte bei $260°/_{0,01}$ 1,90 g einer farblosen Substanz die beim Abkühlen erstarrte und bei 105—107° schmolz. Mischschmp. mit α,α-Dinaphtylsulfid 105—107°.

Phenyl-benzylsulfid

a) Ohne Lösungsmittel. 10 g Phenyl-benzylsulfid wurden in möglichst wenig Benzol gelöst und zu 50 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben. Dann wurde i. V. zur Trockne verdampft und die Mischung im Stickstoffstrom auf 140—145° erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Benzol ausgezogen und der nach Verdampfen der benzolischen Lösung verbleibende, flüssige Rückstand i. V. fraktioniert. Bei $141—145°/_{13}$ destillierten 4,16 g einer schwach gelblichen Flüssigkeit. 0,5 g dieser Flüssigkeit wurden mit Perhydrol in Eisessig oxydiert, und lieferten 0,3 g einer bei 124—126° schmelzenden kristallinen Substanz, die im Gemisch mit Diphenylsulfon keine Erniedrigung zeigte. 1,75 g des Destillats wurden auf dem Wasserbad 1 Stunde lang mit 1,3 g Dimethylsulfat erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser aufgenommen, die wäßrige Lösung mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Calciumchlorid und Verjagen des Äthers verblieben 0,2 g einer farblosen kristallinen Substanz, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 51—52° schmolz und mit Dibenzyl keine Erniedrigung zeigte. Ausbeute 3,7 g Diphenylsulfid und 0,46 g Dibenzyl.

b) In Xylollösung. In gleicher Weise wurden aus 7 g Phenyl-benzylsulfid und 35 g Raneynickel (bei 200° entgast) in Xylol 1,6 g Diphenylsulfid erhalten. 3,4 g Ausgangsmaterial wurden zurückgewonnen.

Phenyl-α-naphtylsulfid

5,65 g Phenyl-α-naphtylsulfid wurden, in möglichst wenig Benzol gelöst, zu 29 g Raneynickel zugegeben und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Dann wurde die Mischung im Stickstoffstrom 15 Stunden auf 140—145° erhitzt, mit Benzol ausgezogen und die benzolische Lösung zur Trockne verdampft. Der flüssige Rückstand wurde i. V. fraktioniert, wobei die folgenden Fraktionen erhalten wurden: 0,44 g Diphenylsulfid, Sdp. $151°/_{11}$, mit Perhydrol in Eisessig zum Sulfon oxydiert, Schmp. 124 126°, 2,9 g Phenyl-α-naphtylsulfid, Sdp. $220°/_{11}$ oxydiert zu Phenyl-α-naphtylsulfon, Schmp. 98—99°, keine Depression mit authentischem Material. Der im Kolben verbliebene Rückstand schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 108—110°, sein Sulfon bei 187°. Mischschmp. mit α,α-Dinaphtylsulfon 187°.

Äthyl-β-naphtylsulfid

a) Ohne Lösungsmittel. 2,95 g Äthyl-β-naphtylsulfid wurden in etwa 10 ccm Benzol gelöst zu 15 g Raneynickel (entgast bei 200°) zugegeben und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Dann wurde das Gemisch im Stickstoffstrom 15 Stunden

lang auf 140—145° erhitzt. Nach Extrahieren mit Benzol wurden durch Umkristallisieren aus Alkohol 1,35 g β,β-Dinaphtylsulfid vom Schmp. 149—151° erhalten, die durch Mischschmp. mit authentischem Material identifiziert wurden. Außerdem wurden 0,15 g Naphtalin isoliert.

Wiedergefunden: 79% $C_{10}H_7$.

b) In Xylol. Als 3,6 g Phenyl-β-naphtylsulfid und 18 g Raneynickel (bei 200° entgast) in Xylol 15 Stunden unter Rühren erhitzt wurden, wurden 3,54 g des Ausgangsmaterials (Sdp. 218—220°/$_{11}$) zurückerhalten. Zur Identifizierung wurde durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig das Sulfon hergestellt.

Verschiedene Diaryl-disulfide

5,5 g p,p'-Ditolyl-disulfid in Xylol wurden zu 30 g Raneynickel (bei 200° entgast) zugegeben und unter ständigem Rühren 16 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Nickel abfiltriert, dieses mehrfach mit heißem Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen i. V. eingedampft. Der flüssige Rückstand lieferte bei der Fraktionierung i. V. eine bei 179—181°/$_{11}$ siedende Flüssigkeit, die beim Erkalten erstarrte und nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 56—57° schmolz. Keine Erniedrigung im Gemisch mit p,p-Ditolylsulfid. Ausbeute 4 g = 89,6% d. Th.

In gleicher Weise wurden die folgenden Versuche ausgeführt, wobei je nach den Eigenschaften der Reaktionsprodukte entweder Destillation oder Kristallisation oder beide Methoden zur Anwendung kamen.

1,75 g α,α-Dinaphtyl-disulfid in Xylol und 10 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, der aus Alkohol umkristallisiert bei 108—110° schmolz und mit α,α-Dinaphtylsulfid keine Erniedrigung gab. Ausbeute 1,25 g = 81,1% d. Th.

2 g p,p'-Dichlor-diphenyldisulfid in Xylol und 10 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus viel Alkohol bei 88—89° schmolz. Schmp. des p,p'-Dichlor-diphenylsulfids 88—89°[37]). Ausbeute 1,3 g = 73,4% d. Th. Mit Perhydrol in Eisessig wurde ein bei 146—147° schmelzendes Sulfon erhalten. Schmp. 146—147°[38]).

2 g p,p'-Diamino-diphenyl-disulfid in Xylol und 10 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus 50% Alkohol bei 106—108° schmolz und mit p,p'-Diamino-diphenylsulfid keine Erniedrigung gab. Ausbeute 1 g = 57,4% d. Th. Die Mutterlaugen enthielten 0,7 g einer nicht kristallisierenden schwefelhaltigen harzigen Substanz.

8 g p,p'Bis-dimethylamino-diphenyl-disulfid in Xylol und 45 g Raneynickel gaben eine kristalline Substanz, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 126—127° schmolz und mit p,p'-Bis-dimethyl-amino-diphenylsulfid keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Ausbeute 7,1 g = 67,6% d. Th.[39]).

1,9 g p,p'Bis-acetamino-diphenyl-disulfid in Xylol und 20 g Raneynickel wurden 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Nickel wurde dieses zuerst mit Alkohol und dann mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten Rückstände der verschiedenen Lösungen wurden aus Alkohol umkristallisiert und lieferten eine bei 220—221° schmelzende Substanz, die mit p,p'-Bis-acetamino-diphenylsulfid keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

[37]) F. Krafft, Ber. **7**, 1165 (1874).

[38]) H. Meyer, A. **433**, 342 (1923); Beilstein 2. Ergw. VI, p. 297.

[39]) Wir danken Herrn N. Petragnani fdr die Ausführung dieses Versuches.

Ausbeute 0,9 g = 53% d. Th. Auch hier enthielten die Mutterlaugen schwefelhaltige harzige Produkte.

3,25 g p,p'-Dimethoxy-diphenyl-disulfid in Xylol und 16,5 g Raneynickel gaben einen festen Rückstand, aus dem durch Kristallisation aus Petroläther zwei Substanzen gewonnen werden konnten. Die eine, schwefelfrei, war schwer löslich in diesem Lösungsmittel; sie konnte durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt werden und schmolz dann bei 175—177°. Schmp. des p,p'-Dimethoxydiphenyls 172—173°, 175°[40]). Sie wurde mit rauchender Salpetersäure in Tetranitro-p,p'-dimethoxydiphenyl vom Schmp. 240 242° übergeführt[41]). Ausbeute 0,1 g.

Durch Einengen der petrolätherischen Mutterlauge wurde eine bei 43—45° schmelzende Substanz erhalten, die im Gemisch mit p,p'-Dimethoxy-diphenylsulfid keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Ausbeute 2,1 g = 72,9% d. Th.

1,2 g p,p'-Dinitro-diphenyl-disulfid und 6 g Raneynickel gaben nach 15-stündigem Erhitzen unter Rückfluß einen festen Rückstand, der bei 182—183° schmolz und mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Wiedergewonnen 1,1 g = 91,6% der angewandten Menge.

Reaktion von Diphenyldisulfid mit Raneynickel in Gegenwart von p,p'-Dinitrodiphenyl

Ein Gemisch von 1,9 g p,p'-Dinitrodiphenyl und 1,7 g Diphenylsulfid wurde in Xylol zu 20 g Raneynickel zugegeben und 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, das Nickel mit Xylol gewaschen und die vereinigten Xylollösungen zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wurde mit Äther behandelt, wodurch eine farblose Substanz gewonnen wurde, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 59—60° schmolz und mit Diphenyldisulfid keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Wiedergewonnen 1,35 g = 79,4% der angewandten Menge. Der in Äther unlösliche Rückstand schmolz nach Umkristallisieren aus Benzol bei 232—235° und zeigte im Gemisch mit p,p'-Dinitrodiphenyl keine Schmelzpunktserniedrigung. Wiedergewonnen 0,75 g = 39,4% der angewandten Menge.

Reaktionen der Thiobenzoesäure-phenylester mit Raneynickel

5 g p-Nitro-thiobenzoesäure-phenylester und 50 g Raneynickel in Xylol gaben nach 15-stündigem Erhitzen am Rückfluß 4,25 g einer gelblichen kristallisierten Substanz, die zwischen 135° und 150° schmolz. Sie wurde durch Chromatographieren in Xylollösung an Aluminiumoxyd und Eluieren mit Benzol gereinigt und schmolz dann bei 155—160°. Im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial zeigte sie keine Schmelzpunktserniedrigung.

7 g p-Methoxy-thiobenzoesäure-phenylester und 35 g Raneynickel in Xylol gaben nach 15-stündigem Erhitzen am Rückfluß neben 1,4 g Ausgangsmaterial 3,53 g = 63% d. Th. einer farblosen Flüssigkeit, die bei 166—170°/$_2$ destillierte. Mit Perhydrol in Eisessig oxydiert ging sie in bei 79—80° schmelzendes p-Methoxy-diphenylsulfon über[42]).

$C_{13}H_{12}O_3S$	Ber.	C 62,88	H 4,87	S 12,92
	Gef.	» 63,21	» 4,80	» 12,96

[40]) M. Busch und W. Schmidt, Ber. **62**, 2618 (1929); Beilstein 2. Ergw. VI, p. 962.

[41]) Van Romburgh, Rec. **41**, 40 (1922); Beilstein 2. Ergw., p. 963.

[42]) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **51**, 1531 (1929), geben 90—91° an.

p,p'-Dimethoxy-diphenylsulfid

3 g p,p'-Dimethoxy-diphenylsulfid und 60 g Raneynickel wurden in Xylol 30,5 Stunden unter ständigem Rühren am Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, das Nickel mit Xylol und dann mit Benzol gewaschen und die vereinigten Lösungen zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wurde aus Petroläther (60—80°) umkristallisiert und schmolz bei 175—177°, bestand also aus p,p'-Dimethoxydiphenyl. Zur weiteren Indentifizierung wurde er mit rauchender Salpetersäure in Tetranitro-p,p'-dimethoxy-diphenyl übergeführt, das bei 240 bis 242° schmolz. Ausbeute 1,32 g = 50,2% d. Th.

Bestimmung des Wasserstoffgehaltes des Raneynickels

Das Raneynickel, das unter Benzol aufbewahrt worden war, wurde noch feucht in ein starkwandiges, einseitig geschlossenes Schliffrohr aus Pyrexglas von bekanntem Gewicht, dessen Schliffkopf mit zwei Glashähnen versehen war, eingebracht. Nachdem das Benzol durch halbstündiges Erhitzen auf 100° bei 25 mm Druck entfernt war, wurde das Rohr in ein Metallbad gebracht und zwei Stunden bei 3 mm auf die gewünschte Temperatur, 100 oder 200°, erhitzt. Sodann wurde das Rohr mit Inhalt gewogen und an ein mit 50-proc. Kalilauge gefülltes Nitrometer von 50 ccm Kapazität und einen Kohlendioxyd-Entwicklungsapparat durch Tygonschläuche angeschlossen. Zuerst wurde das noch evakuierte Rohr mit Kohlendioxyd gefüllt, und dann der ganze Apparat mit Kohlendioxyd durchspült. Danach wurde der zum Kippschen Apparat führende Hahn geschlossen, und das Rohr im elektrischen Ofen auf 500° erhitzt, wobei zunächst eine lebhafte Gasentwicklung einsetzte, die bald schwächer wurde und nach einigen Minuten ganz aufhörte. Nun wurde auch der zum Nitrometer führende Hahn geschlossen und das Rohr auf 100—150° erkalten gelassen. Sodann wurde alles Gas mit einem Kohlendioxydstrom in das Nitrometer gespült. Das Volumen des nicht absorbierten Gases wurde abgelesen und auf Normaldruck und Normaltemperatur reduziert. Tab. 2 enthält einige repräsentative Ergebnisse.

Tab. 2

Präparat	entgast bei °	erhitzt auf °	g Ni	abgegebenes Vol. ccm	Druck korr. mm	Temp. °	ccm H /g Ni bei 0° und 760 mm
I	100	500	2,04	34,0	691,6	25,2	13,9
	100	500	1,43	23,0	690,0	25,2	13,4
II	100	500	1,31	16,0	692,2	27,5	10,1
	100	500	1,19	13,9	694,8	20,9	10,0
III	100	500	0,74	10,8	687,2	29,0	11,9
IV	100	500	1,26	16,4	686,4	27,5	10,7
I	200	400	1,19	1,3	691,6	21,0	0,9
	200	500	1,46	2,1	591,6	21,0	1,3
II	200	500	2,08	2,2	699,1	24,5	0,9
	200	500	1,84	1,8	699,1	24,5	0,8
	200	500	1,80	2,1	693,4	20,5	1,0
I	500	600	4,06	1,3	694,6	24,5	0,2
	500	600	2,15	0,6	694,6	23,5	0,2

Zur Kenntnis der Acyl-schwefel-chloride

Von *Horst Böhme* und *Marianne Clement*

(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn)

(Eingegangen am 8. Februar 1951)

Th. Zincke[1]) hat gezeigt, daß bei der Umsetzung von Diaryldisulfiden mit Chlor organische Schwefelchloride gebildet werden; in jüngster Zeit ist die analoge Reaktion auch in der aliphatischen Reihe beschrieben worden[2]). Wir haben die Einwirkung von Chlor auf Diacyl-disulfide untersucht und gefunden, daß nicht die Disulfid-Brücke, sondern eine Kohlenstoff-Schwefel-Bindung gespalten wird. Man erhält aus Diacetyl-disulfid neben Acetylchlorid in ausgezeichneter Ausbeute das i. V. destillierbare Acetyl-dischwefel-chlorid, das bei der Umsetzung mit Äthylen in Acetyl-β-chloräthyl-disulfid (I) übergeht.

$$CH_3{\cdot}CO{\cdot}S{\cdot}S{\cdot}CO{\cdot}CH_3 + Cl_2 \rightarrow CH_3{\cdot}CO{\cdot}S{\cdot}S{\cdot}Cl + CH_3{\cdot}CO{\cdot}Cl \qquad \underset{(I)}{CH_3{\cdot}CO{\cdot}S{\cdot}S{\cdot}CH_2{\cdot}CH_2{\cdot}Cl}$$

Aus Dibenzoyl-disulfid und Chlor wurde in entsprechender Weise Benzoylchlorid und Benzoyl-dischwefel-chlorid erhalten. Da sich das Gemisch beim Versuch der Destillation zersetzte, wurde das organische Schwefelchlorid durch Umsetzung mit Kaliumjodid-Lösung nachgewiesen, wobei unter Freisetzung von einem Äquivalent Jod[3]) das kristallisierte und bereits beschriebene Dibenzoyltetrasulfid[4]) gebildet wurde.

$$2\,C_6H_5{-}CO{-}S_2{-}Cl + 2\,J' \dashrightarrow C_6H_5{-}CO{-}S_4{-}CO{-}C_6H_5 + J_2 + 2\,Cl'$$

Man kann schließlich Acyl-dischwefel-chloride auch durch Umsetzung von Mono-thiocarbonsäuren mit Chlor gewinnen, wobei intermediär Diacyl-disulfide gebildet werden.

Zur Charakterisierung der Acyl-schwefel-chloride hat sich die Umsetzung mit Mercaptanen bewährt, die unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zu Acyl-Derivaten mono-alkylierter Hydropersulfide führt. Mit aromatischen Mercaptanen erhält man zur Identifizierung geeignete, kristallisierte Derivate, z. B. aus Acetyldischwefel-chlorid und β-Naphthylmercaptan Acetyl-β-naphthyltrisulfid. Auch Benzoyl-β-naphthyl-trisulfid ist kristallin und kann damit zur Charakterisierung von Benzoyl-dischwefelchlorid dienen.

[1]) B. **44**, 769 (1911), vgl. die Zusammenfassung von N. Kharasch, S. J. Potempa und H. L. Wehrmeister, Chem. Rev. **39**, 269 (1946).

[2]) H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch und K. E. Kling, B. **83**, 87 (1950). E. Schneider, Habil. Schrift, Marburg 1949, B. **84**, 911 (1951). K. R. Brower und I. B. Douglass, Am. Soc. **73**, 5787 (1951).

[3]) Die Reaktion ist für organische Schwefelchloride charakteristisch. H. Böhme und E. Schneider, B. **76**, 483 (1943).

[4]) M. Bergmann und J. Bloch, B. **53**, 961 (1920).

Die Tatsache, daß bei der Einwirkung von Chlor auf Diacyldisulfide entgegen der Erwartung Spaltung zwischen Kohlenstoff und Schwefel eintritt, legte die Vermutung nahe, daß Diacylmonosulfide unter diesen Bedingungen Acyl-monoschwefel-chloride liefern. Tatsächlich reagierte Diacetyl-sulfid mit Chlor unter Bildung von Acetyl-schwefel-chlorid (II), einem gelb gefärbten, i. V. destillierbaren Öl, das mit β-Naphthyl-mercaptan in das kristallisierte Acetyl-β-naphthyl-disulfid (III) überging.

$$CH_3\text{-}CO\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_3 + Cl_2 \rightarrow \underset{\text{(II)}}{CH_3\text{-}CO\text{-}S\text{-}Cl} + CH_3\text{-}CO\text{-}Cl \qquad \underset{\text{(III)}}{CH_3\text{-}CO\text{-}S\text{-}S\text{-}C_{10}H_7}$$

Aus Dibenzoyl-sulfid und Chlor wurde ein durch Destillation nicht trennbares Gemisch von Benzoylchlorid und Benzoyl-schwefelchlorid erhalten; letzteres ließ sich durch Isolierung der kristallisierten Umsetzungsprodukte mit β-Naphthyl- oder Phenyl-mercaptan nachweisen.

Eine Möglichkeit zur Darstellung von reinem Benzoyl-schwefelchlorid schien durch Umsetzung von Acetyl-benzoyl-sulfid mit Chlor gegeben zu sein, wenn hierbei die Spaltung allein im Sinne der Bildung von Acetylchlorid erfolgen würde. Acetyl-benzoylsulfid ließ sich durch Umsetzung von thiobenzoesaurem Kalium mit Acetylchlorid gewinnen; es lieferte bei der Einwirkung von Chlor aber nicht Benzoyl-schwefel-chlorid in reiner Form, sondern im Gemisch mit Benzoylchlorid und Diacyl-disulfid. Die Spaltung des Acetyl-benzoyl-sulfids erfolgt somit nicht einsinnig. Eine Sekundärreaktion, die auch bei der Umsetzung von Diacetylsulfid bzw. Dibenzoylsulfid mit Chlor zu beobachten ist, führt nämlich zur Bildung von Diacyl-disulfiden; anscheinend bewirkt Acylschwefel-chlorid in ähnlicher Weise wie elementares Chlor eine Spaltung von noch nicht umgesetztem Diacyl-monosulfid.

$$R\text{—}CO\text{—}S\text{—}CO\text{—}R + R\text{—}CO\text{—}S\text{—}Cl \rightarrow R\text{—}CO\text{—}Cl + R\text{—}CO\text{—}S\text{—}S\text{—}CO\text{—}R$$

Um die weitere Anwendbarkeit der neuen Spaltungsreaktion zu prüfen, wurde schließlich Dibenzoyl-tetrasulfid[4]) mit Chlor umgesetzt. Das hierbei entstandene Benzoyl-tetraschwefelchlorid (IV) gab mit 2,4-Dinitro-thiophenol das kristallisierte Benzoyl-2,4-dinitrophenyl-pentasulfid (V).

$$C_6H_5\text{·}CO\text{·}S_4\text{·}CO\text{·}C_6H_5 + Cl_2 \rightarrow \underset{\text{(IV)}}{C_6H_5\text{·}CO\text{·}S_4\text{·}Cl} + C_6H_5\text{·}CO\text{·}Cl \qquad \underset{\text{(V)}}{C_6H_5\text{·}CO\text{·}S_5\text{·}C_6H_3(NO_2)_2}$$

Von den mannigfachen Umsetzungen der Acyl-schwefelchloride wurde bereits die Reaktion mit Jodionen erwähnt, wobei Diacyl-polysulfide mit einer doppelten Zahl von Schwefelatomen

gebildet werden unter gleichzeitiger Freisetzung von einem Äquivalent Jod[3]). Die Reaktion hat insofern praktische Bedeutung, als man mit ihrer Hilfe den Gehalt eines Gemisches an organischem Schwefelchlorid ermitteln kann. Hingewiesen wurde auch bereits auf die Umsetzung der Acyl-schwefel-chloride mit Mercaptanen, die zu Acyl-Derivaten der bisher nicht beschriebenen Alkyl- bzw. Aryl-hydrogen-persulfide führt[5]). Durch Umsetzung mit Aminen erhält man N-Acylmercapto-amine, die mehr oder minder schnell unter Abspaltung von Schwefel und Bildung von Carbonsäureamiden zerfallen. Relativ hohe Beständigkeit zeigt das aus Acetyl-schwefel-chlorid und Anilin gewonnene N-Acetylmercapto-anilin (VI), das nach eintägiger Aufbewahrung im Kühlschrank zu etwa 50% in Acetanilid und Schwefel zerfallen ist.

$$CH_3—CO—S—Cl + C_6H_5—NH_2 \rightarrow CH_3—CO—S—NH—C_6H_5 + HCl$$
(VI)

Die entsprechenden Derivate des Diäthylamins und Piperidins zerfallen hingegen schon in ätherischer Lösung unter Schwefelabscheidung, so daß lediglich N-Acetyl-diäthylamin bzw. N-Acetyl-piperidin zu isolieren waren. Die vorübergehende Existenz der N-Acylmercapto-amine ließ sich durch das Verhalten der von ausgeschiedenem Amin-hydrochlorid abgetrennten Lösungen gegen angesäuerte Alkalijodid-Lösung sicherstellen, aus welcher annähernd die berechnete Menge Jod in Freiheit gesetzt wurde[6]).

Auf weitere Umsetzungen der Acyl-schwefel-chloride, deren Bearbeitung wir uns ausdrücklich vorbehalten möchten, wird a.a.O. eingegangen werden. Im Zusammenhang damit soll auch der Reaktionsmechanismus der hier beschriebenen Spaltung der Diacylsulfide ausführlich diskutiert werden. Wahrscheinlich kann man die Reaktion in Analogie zur Umsetzung von Chlor und Thioäthern setzen und in erster Phase die Bildung eines sulfoniumsalz-artigen Adduktes annehmen[7]). Letzteres reagiert anschließend unter Abspaltung eines Acylkations, das mit dem Chloranion zum Carbonsäurechlorid zusammentritt.

$$R\ CO\ \underline{S}\ CO\ R + Cl_2 \rightarrow \left[\begin{matrix} & Cl & \\ R—CO & \underline{S} & CO\ R \end{matrix}\right]^+ Cl \rightarrow R—CO—\underline{S}—Cl + R—CO—Cl$$

[5]) Die Solvolyse dieser Verbindungen und die Eigenschaften der freien Alkyl- bzw. Aryl-hydropersulfide werden a.a.O. beschrieben.

[6]) Einen Hinweis darauf, daß die analogen N-Arylmercapto-amine oder Sulfensäure-amide mit Jodionen unter Freisetzung von 1 Äquivalent Jod reagieren, haben wir im Schrifttum nicht gefunden. Im Gegensatz zu den Schwefelchloriden gelingt diese Reaktion aber nur aus angesäuerter Lösung.

[7]) H. Böhme, H. Fischer und R. Frank, A. **563**, 54 (1949).

Diese Auffassung würde auch den Befund von K. Fries[8]) erklären, daß S-Arylester der Thiobenzoesäure mit Chlor in Säurechloride und Aryl-schwefel-chloride zerlegt werden. Auch hier spaltet das in erster Phase anzunehmende Additionsprodukt den Acyl-Rest ab, wie dies im Sinne der Auffassung von C. K. Ingold, E. D. Hughes u. a.[9]) zu erwarten ist, nach welcher bei der Zersetzung von Sulfoniumsalzen diejenige Gruppe eliminiert wird, welche bei Kryptoionen-Reaktionen die stärkste Tendenz hat als Kation aufzutreten. Eine weitere Analogie ist schließlich die Umsetzung von Aryl-benzyl-sulfiden mit Chlor, bei der neben Arylschwefel-chlorid Benzyl- bzw. Benzal-chlorid entsteht[1]).

Beschreibung der Versuche

Acetyl-dischwefel-chlorid

1. In einem Dreihalsrundkolben mit KPG-Rührer, Kältethermometer und Calciumchlorid-Rohr wurde zu einer auf —15° gekühlten Lösung von 15 g Diacetyl-disulfid in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff eine ebenfalls gekühlte Lösung von 7,1 g Chlor in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter lebhaftem Rühren langsam tropfen gelassen. Die Temperatur wurde während des Zugebens zwischen —15 und —10° gehalten, was leicht durch Regulierung der Tropfgeschwindigkeit zu erreichen war. Nachdem alles Chlor zugefügt war, wurde der Kolben noch kurze Zeit in der Kältemischung belassen und darauf unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit das Lösungsmittel, sowie bei der Reaktion entstandenes Acetylchlorid i. V. abgesaugt. Der hinterbleibende, orangefarbene Rückstand enthielt nach der jodometrischen Titration etwa 90% Acetyldischwefel-chlorid und ließ sich i. V. destillieren. Sdp. 38—39°/$_1$, Ausbeute 12,9 g (90% d. Th.).

$C_2H_3OClS_2$ (142,6)	Ber.	C 16,83	H 2,12	Cl 24,87	S 44,96
	Gef.	» 16,83	» 2,31	» 24,99	» 44,37

Bei der jodometrischen Titration wurde das in Freiheit gesetzte Jod nicht direkt titriert, sondern zunächst überschüssige Thiosulfat-Lösung hinzugefügt und der Überschuß sodann mit 0,1 n-Jodlösung zurücktitriert.

0,2143 g Subst. Ber. 15,03 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$; Gef. 15,12 ccm.

2. 15,2 g Thioessigsäure wurden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und in der gleichen Weise mit 14,2 g Chlor umgesetzt. Nachdem alles Chlor zugegeben war, wurden die Reste gelösten Chlorwasserstoffs sowie Tetrachlorkohlenstoff und Acetylchlorid i. V. abgesaugt und anschließend fraktioniert. Sdp. 38—39°/$_1$, Ausbeute 11,7 g (82% d. Th.).

$C_2H_3OClS_2$ (142,6)	Ber.	C 16,83	H 2,12	Cl 24,87	S 44,96
	Gef.	» 16,76	» 2,19	» 25,45	» 43,28

0,1759 g Subst. Ber. 12,33 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$; Gef. 11,99 ccm.

[8]) A. **454**, 258 (1927).

[9]) Soc. **1935**, 236, vgl. D. S. Tarbell und D. P. Harnisch, Chem. Rev. **49**, 1 (1951).

Acetyl-β-chloräthyl-disulfid (I)

In eine Lösung von 5 g Acetyl-dischwefel-chlorid in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Erwärmen auf 40—50° und Rühren trockenes Aethylen eingeleitet. Die Entfärbung der orangefarbenen Flüssigkeit erfolgte nur langsam und war nach zwei Stunden vollständig; nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein farbloses, lauchartig riechendes Öl, Sdp. 118—120°/$_{19}$.

$C_4H_7OClS_2$ (170,6)	Ber.	C 28,13	H 4,14	Cl 20,78	S 37,58
	Gef.	» 27,70	» 4,19	» 20,73	» 37,19

Benzoyl-dischwefel-chlorid

1. 8,2 g feingepulvertes Dibenzoyl-disulfid wurden in einer braunen Schliff-Flasche so lange bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 2,2 g Chlor in 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen war. Nach Absaugen des Lösungsmittels i. V. bei Zimmertemperatur wurde eine orangefarbene Flüssigkeit erhalten, deren Geruch nach Benzoylchlorid den des gleichzeitig entstandenen Benzoyl-dischwefel-chlorids weitgehend überdeckte. Das Gemisch ließ sich durch Destillation nicht trennen, da beim Erhitzen Zersetzung eintrat. Ausbeute 10,2 g Rückstand (ber. 6,1 g Benzoyl-dischwefel-chlorid und 4,2 g Benzoylchlorid). Für ein derartiges Gemisch:

Ber.	C 48,68	H 2,92	Cl 20,55	S 18,58
Gef.	» 46,76	» 3,14	» 21,50	» 18,17

Jodometrisch wurde das Oxydationsäquivalent des Rückstandes ermittelt und argentometrisch die bei der Hydrolyse aus Benzoylchlorid und Benzoyl-dischwefel-chlorid gebildeten Chlorionen.

0,1629 g Subst. Ber. 4,72 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$; Gef. 4,57 ccm
0,1890 g Subst. Ber. 10,95 ccm 0,1 n-$AgNO_3$; Gef. 10,81 ccm.

2. In entsprechender Weise wie bei Acetyl-schwefel-chlorid ließ sich auch hier durch Umsetzung von Thiobenzoesäure mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff ein Gemisch von Benzoyl-dischwefel-chlorid und Benzoylchlorid erhalten.

Dibenzoyl-tetrasulfid

3,0 g des bei der Umsetzung von Dibenzoyl-disulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches aus Benzoyl-dischwefel-chlorid und Benzoyl-chlorid wurden in 50 ccm CCl_4 gelöst und zu 40 ccm 30-proc. Kaliumjodid-Lösung gegeben. Das in Freiheit gesetzte Jod wurde durch Natriumthiosulfat-Lösung gebunden und im Scheidetrichter getrennt. Aus der CCl_4-Lösung wurde beim Eindunsten die berechnete Menge Dibenzoyl-tetrasulfid vom Schmp. 84—85° (aus Chloroform-Petroläther) erhalten, das im Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat[4]) keine Depression zeigte.

Acetyl-schwefel-chlorid (II)

Zu einer Lösung von 23,6 g Diacetyl-sulfid in 50 ccm CCl_4 wurde unter lebhaftem Rühren bei —15 bis —10° eine Lösung von 14,2 g Chlor in 150 ccm CCl_4 langsam tropfen gelassen. Alsdann wurden Lösungsmittel und bei der Reaktion gebildetes Acetylchlorid i. V. abgesaugt und die hinterbleibende, gelb gefärbte Flüssigkeit unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit fraktioniert.

Fraktion I, Sdp. 42—43°/$_{18}$ orangegelbe Flüssigkeit, bestand aus dem gesuchten Acetyl-schwefel-chlorid. Ausbeute 11 g (50% d. Th.).

C_2H_3OClS (110,5)	Ber.	C 21,71	H 2,74	Cl 32,08	S 29,00
	Gef.	» 22,33	» 2,94	» 32,53	» 29,07

Jodometrisch wurde das Oxydationsäquivalent bestimmt, acidimetrisch die bei der Hydrolyse gebildeten Produkte (HCl und Essigsäure) und argentometrisch Chlorionen.

0,1540 g Subst.	Ber.	13,93 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$	Gef. 12,60 ccm
0,1877 g Subst.	Ber.	33,96 ccm 0,1 n-KOH	Gef. 34,32 ccm
0,1877 g Subst.	Ber.	16,98 ccm 0,1 n-$AgNO_3$	Gef. 16,77 ccm

Fraktion II, Sdp. 105—106°/$_{18}$, machte aus angesäuerter Alkalijodid-Lösung kein Jod frei und erstarrte nach erneuter Destillation beim Einstellen in Eis-Kochsalz-Mischung. Schmp. 21°, im Mischschmp. mit Diacetyl-disulfid keine Depression.

Benzoyl-schwefel-chlorid

1. Zu einer Lösung von 12,1 g Dibenzoyl-sulfid in 50 ccm CCl_4 wurde bei —15° eine Lösung von 3,6 g Chlor in CCl_4 langsam getropft. Dabei ging das infolge der tiefen Temperatur auskristallisierte Dibenzoyl-sulfid allmählich in Lösung, so daß gegen Ende der Chlorzugabe, bei welcher die Temperatur —5° nicht überschritten wurde, das Reaktionsgemisch homogen war. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein gelber, öliger Rückstand, der sich nicht unzersetzt destillieren ließ. Ausbeute 15,7 g Rückstand (ber. 8,6 g Benzoyl-schwefel-chlorid und 7,0 g Benzoylchlorid).

Aus der jodometrischen Bestimmung des Oxydationsäquivalentes (0,3425 g Subst. Ber. 10,72 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$; gef. 6,11 ccm) ergab sich, daß Nebenreaktionen eingetreten waren. Es gelang aus dem Gemisch durch Abkühlen in Eis-Kochsalz-Mischung Dibenzoyl-disulfid zur Abscheidung zu bringen.

2. Eine Lösung von 18 g Acetyl-benzoyl-sulfid in 80 ccm CCl_4 wurde bei —15° mit einer Lösung von 7,1 g Chlor in 100 ccm CCl_4 versetzt, wobei die Temperatur durch Regelung der Tropfgeschwindigkeit auf —10° gehalten wurde. Nach beendeter Chlorzugabe wurden die flüchtigen Bestandteile bei Zimmertemperatur i. V. abgesaugt. Es hinterblieb ein gelbes Öl, das sich bei der Destillation zersetzte. Ausbeute 17,5 g.

Gef. C 50,72 H 3,34 Cl 16,05 S 16,97

0,2332 g Subst. Ber. 13,52 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$ Gef. 8,35 ccm

Es waren somit Nebenreaktionen eingetreten. Das entstandene Gemisch enthält neben 62% Benzoyl-schwefel-chlorid und 13% Benzoyl-chlorid im wesentlichen Benzoyl-acetyl-disulfid; überschüssiges Chlor und Acetylchlorid waren mit dem Lösungsmittel abgesaugt worden.

Acetyl-benzoyl-sulfid

In eine Aufschlämmung von 35,2 g Kaliumthiobenzoat in abs. Äther wurden unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß portionsweise 15,7 g frisch dest. Acetylchlorid eingetragen. Die Mischung blieb unter häufigem Umschütteln einige Stunden stehen, sodann wurde vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid abgesaugt und der Äther i. V. abgedunstet. Es hinterblieb ein Öl, das sich nicht unzersetzt destillieren ließ. Ausbeute 34,5 g (96% d. Th.).

$C_9H_8O_2S$ (180,1)	Ber.	C 59,56	H 4,47	S 17,80
	Gef.	» 59,30	» 4,50	» 16,93

Bei der Hydrolyse mit 0,5 n-KOH verbrauchten 0,6047 g Subst. 13,23 ccm; ber. 13,40 ccm. Die neutralisierte Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert und mit 0,1 n-Jodlösung titriert; ber. 33,57 ccm, gef. 32,79 ccm; hierbei fielen 0,38 g (83% d. Th.) Dibenzoyl-disulfid aus, Schmp. 131—132° (aus Aceton), im Misch-Schmp. keine Depression. Dieser Befund zeigt, daß bei der Hydrolyse des Acetyl-benzoyl-sulfids Spaltung zwischen Acetylrest und Schwefel eintritt.

Benzoyl-tetraschwefel-chlorid (IV)

Eine Lösung von 0,71 g Chlor in 10 ccm CCl_4 wurde in einer braunen Schliff-Flasche auf —15° abgekühlt und 3,4 g fein gepulvertes Dibenzoyl-tetrasulfid[4]) zugegeben. Unter Schütteln bei Zimmertemperatur trat innerhalb 10 Min. völlige Lösung ein. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgesaugt und der hinterbleibende Rückstand von 4,2 g (ber. 2,7 g Benzoyl-tetraschwefelchlorid und 1,4 g Benzoyl-chlorid) analysiert.

Ber.	C 41,05	H 2,46	Cl 17,33	S 31,34
Gef.	» 41,64	» 2,18	» 17,64	» 29,99

0,4032 g Subst. Ber. 9,85 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$ Gef. 9,84 ccm

Acetyl-äthyl-disulfid

8,5 g Acetyl-schwefel-chlorid wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und unter Rühren zu 4,7 g Äthylmercaptan im gleichen Lösungsmittel getropft, wobei die Temperatur während der Zugabe auf 0° gehalten und anschließend noch eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Der entstandene Chlorwasserstoff wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung entfernt, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde i. V. abgesaugt und der Rückstand destilliert. Sdp. 70—71°/$_{11}$, Ausbeute 9,1 g (87% d. Th.).

$C_4H_8OS_2$ (136,2)	Ber.	C 35,25	H 5,92	S 47,08
	Gef.	» 34,99	» 5,87	» 46,71

Acetyl-phenyl-disulfid

Aus 5,0 g Thiophenol und 5,0 g Acetyl-schwefel-chlorid in abs. Äther. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels wurde i. V. fraktioniert, wobei Verunreinigungen von Diphenyl-disulfid entfernt wurden. Ausbeute 6,9 g (83% d. Th.). Sdp. 146—148°/$_{11}$.

$C_8H_8OS_2$ (184,2)	Ber.	C 52,12	H 4,38	S 34,81
	Gef.	» 51,78	» 4,12	» 34,63

Acetyl-β-naphthyl-disulfid (III)

Aus 4,0 g Acetyl-schwefel-chlorid und 5,8 g β-Naphthylmercaptan in abs. Äther wurde nach Absaugen des Lösungsmittels ein Rückstand erhalten, der aus etwa 10% Dinaphthyl-disulfid und 90% Acetyl-β-naphthyl-disulfid bestand. Die Trennung gelang durch Schütteln mit Petroläther (Sdp. 35—45°) bei Zimmertemperatur, wobei Dinaphthyl-disulfid ungelöst blieb und sich durch Mischschmp. identifizieren ließ. Acetyl-β-naphthyl-disulfid konnte durch Abkühlen der Petrolätherlösung in Eis zur Kristallisation gebracht werden, Schmp. 58—59°, Ausbeute 6,5 g (77% d. Th.).

$C_{12}H_{10}OS_2$ (234,2)	Ber.	C 61,49	H 4,30	S 27,38
	Gef.	» 61,28	» 4,21	» 27,65

Benzoyl-phenyl-disulfid

4,5 g des bei der Umsetzung von Acetyl-benzoyl-sulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches wurden mit 2,0 g Thiophenol in abs. Äther zur Umsetzung gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieb ein braun-gelb gefärbter Rückstand, aus dem durch Lösen in Methanol und Einstellen in festes Kohlendioxyd farblose Kristalle vom Schmp. 52—53° (aus Petroläther) erhalten wurden.

$C_{13}H_{10}OS_2$ (246,2)	Ber.	C 63,36	H 4,09	S 26,04
	Gef.	» 63,15	» 3,80	» 25,97

Benzoyl-β-naphthyl-disulfid

Aus 4,0 g des bei der Umsetzung von Benzoyl-acetyl-sulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches und 2,5 g β-Naphthyl-mercaptan in abs. Äther. Schmp. 69° (aus Petroläther), Ausbeute 3,5 g (76% d. Th.).

$C_{17}H_{12}OS_2$ (296,2)	Ber.	C 68,87	H 4,08	S 21,65
	Gef.	» 68,92	» 4,16	» 21,55

Acetyl-äthyl-trisulfid

Aus 7,0 g Acetyl-dischwefel-chlorid und 3,0 g Äthylmercaptan in abs. Äther Sdp. 102—104°/11, Ausbeute 7,5 g (91% d. Th.).

$C_4H_8OS_3$ (168,2)	Ber.	C 28,53	H 4,79	S 57,17
	Gef.	» 28,83	» 4,64	» 57,13

Acetyl-phenyl-trisulfid. Aus 5,2 g Acetyl-dischwefel-chlorid und 4,0 g Thiophenol in abs. Äther. Gelbliches Öl, das sich durch Destillation oder Umkristallisieren nicht reinigen ließ und in festem Kohlendioxyd zu elfenbeinfarbenen Kristallen erstarrte.

$C_8H_8OS_3$ (216,2)	Ber.	C 44,39	H 3,73	S 44,48
	Gef.	» 43,87	» 3,71	» 43,94

Acetyl-β-naphthyl-trisulfid. Aus 5,0 g Acetyl-dischwefel-chlorid und 5,6 g β-Naphthyl-mercaptan in abs. Äther. Schmp. 63—64° (aus Petroläther). Ausbeute 8,2 g (88% d. Th.).

$C_{12}H_{10}OS_3$ (266,3)	Ber.	C 54,08	H 3,79	S 36,12
	Gef.	» 54,32	» 3,58	» 36,07

Benzoyl-β-naphthyl-trisulfid. Aus 5,5 g des bei der Umsetzung von Dibenzoyldisulfid mit Chlor erhaltenen Gemisches und 2,5 g β-Naphthyl-mercaptan in abs. Äther. Schmp. 53—54° (aus Petroläther), Ausbeute 2,8 g (55% d. Th.).

$C_{17}H_{12}OS_3$ (328,3)	Ber.	C 62,14	H 3,69	S 29,30
	Gef.	» 62,08	» 3,68	» 29,13

Benzoyl-2,4-dinitrophenyl-pentasulfid (V)

Aus 10,0 g des bei der Umsetzung von Dibenzoyl-tetrasulfid mit Chlor entstandenen Gemisches und 4,9 g 2,4-Dinitro-thiophenol in abs. Äther. Schmp. 112—114° (aus Äther).

$C_{13}H_8O_5N_2S_5$ (432,4)	Ber.	C 36,08	H 1,87	S 37,07
	Gef.	» 35,81	» 1,85	» 36,61

N-Acetylmercapto-anilin (VI)

3,0 g Acetyl-schwefel-chlorid in 35 ccm abs. Äther wurden unter Rühren und Eiskühlung zu 5,0 g Anilin in 70 ccm abs. Äther getropft. Das abgeschiedene Anilin-hydrochlorid wurde abfiltriert und die ätherische Lösung i. V. eingedunstet, wobei ein viskoses, farbloses Öl hinterblieb, Ausbeute 4,3 g (95% d. Th.).

C_8H_9ONS (167,1)	Ber.	C 57,44	H 5,43	N 8,38	S 19,18
	Gef.	» 57,18	» 5,49	» 8,13	» 18,62

Die Substanz machte aus angesäuerter Kaliumjodid-Lösung Jod frei. 0,211 g Subst. 10,76 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$, ber. 12,63 ccm. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei +3 bis +5° war Kristallabscheidung wahrzunehmen, bei gleichzeitiger Abnahme des Oxydationsäquivalentes.

Nach 12 Stunden:
0,1676 g Subst. Gef. 6,92 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$; Ber. 10,03 ccm
Nach 22 Stunden:
0,2447 g Subst. Gef. 7,42 ccm 0,1 n-$Na_2S_2O_3$; Ber. 14,64 ccm

Nach 3 Tagen war die Zersetzung vollständig und die Substanz durchkristallisiert. Durch Extraktion mit CS_2 wurde Schwefel entfernt; das nichtgelöste Acetanilid gab nach dem Umkristallisieren aus Wasser mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression.

N-Acetylmercapto-diäthylamin

Aus 6,6 g Diäthylamin und 5,0 g Acetyl-schwefel-chlorid in abs. Äther wurde nach Abfiltrieren des ausgefallenen Diäthylamin-hydrochlorids eine ätherische Lösung erhalten, die aus angesäuerter Kaliumjodid-Lösung Jod in Freiheit setzte, aber schon beim Stehenlassen über Natriumsulfat bei gleichzeitiger Abnahme des Oxydationsäquivalentes elementaren Schwefel abschied. Nach Absaugen des Äthers und Abfiltrieren des ausgeschiedenen Schwefels wurde Essigsäure-diäthylamid vom Sdp. 76—77°/$_{12}$ isoliert.

N-Acetylmercapto-piperidin. Aus 6,2 g Piperidin und 4,0 g Acetyl-schwefelchlorid in abs. Äther wurde nach Abfiltrieren des ausgefallenen Piperidinhydrochlorids eine ätherische Lösung erhalten, die aus angesäuerter Kaliumjodid-Lösung Jod in Freiheit setzte. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels schied sich unter gleichzeitiger Abnahme des Oxydationsäquivalentes elementarer Schwefel ab, der abfiltriert wurde. Beim Sdp. 108—109°/$_{21}$ destillierte Acetyl-piperidin.

$C_7H_{13}ON$ (127,1) Ber. N 11,02 Gef. N 11,00

Synthese des Enteramins (5-Oxy-tryptamin)

Von *Biagio Asero*, *Vittorio Colò*, *Vittorio Erspamer* und *Alberto Vercellone*

(Aus dem Forschungslaboratorium der Farmitalia S. p. A., Gruppo Montecatini, Milano)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 15. Februar 1952)

Enteramin stellt das spezifische Sekretions- oder Speicherungsprodukt des Systems der enterochromaffinen Zellen dar.

Die Substanz, welche als echtes Hormon zu betrachten ist, übt bei den Säugetieren eine elektive erregende Wirkung auf die kontraktilen Strukturen des afferenten Gefäßbettes des Glomerulus aus, und regelt somit die intrarenale Vasomotorik und den Blutstrom durch die Niere.

Die antidiuretische Wirkung der Substanz ist besonders eingehend bei der gewässerten Ratte studiert worden. Bei diesem Tiere

sind noch subkutane Dosen von 10 γ Enteramin-pikrat pro kg Körpergewicht wirksam. Solche Dosen sind 50—100mal geringer als jene, die den systemischen Blutdruck zu beeinflussen vermögen und wenigstens 10000mal geringer als die mittlere tödliche Dosis[1, 2]).

In vorhergehenden Arbeiten[3]) ist die Reindarstellung des Enteramins in Form seines Pikrates aus Acetonextrakten der hinteren Speicheldrüsen von Octopus vulgaris und der Haut von Discoglossus pictus beschrieben worden.

Schon vor der Isolierung des natürlichen Produktes waren wir zur Überzeugung gekommen, daß das Enteramin ein Oxy-indol-alkylamin sein mußte, und zwar, daß es mit großer Wahrscheinlichkeit mit 5-Oxy-indolyl-β-äthylamin zu identifizieren war: dies auf Grund der Ergebnisse von umfangreichen papierchromatographischen Untersuchungen, von Abbauversuchen des Enteramins und des Bufotenins mittelst Aminoxydase und von der vergleichenden pharmakologischen Prüfung mehrerer Indol-alkylamine.

Die Resultate der Synthese haben die Richtigkeit unserer Vermutungen bestätigt.

Elementaranalysen, Schmelzpunkte, Absorptionskurven im U.V.-Gebiet, papierchromatographische Konstanten und pharmakologische Wirkungen erwiesen sich in der Tat vollkommen identisch für natürliche Enteramine (Vulgaris- und Discoglossus-Enteramin) und für das synthetische 5-Oxy-tryptamin.

Zur Synthese dieser Substanz wurde vom m-Cresol ausgegangen, von dem man, über bereits bekannte Zwischenprodukte[4]), auf folgendem Weg zum 5-Methoxy-indol gelangt:

m-Cresol → 2-Nitro-5-oxytoluol → 2-Nitro-5-methoxytoluol → 2-Nitro-5-methoxyphenyl-brenztraubensäure → 5-Methoxy-indol-carbonsäure → 5-Methoxy-indol.

Vom 5-Methoxy-indol erhält man nach Wieland und Mitarbeitern[5]) das 5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid über folgende Stufen:

5-Methoxy-indol → 5-Methoxy-indol-β-acetonitril → 5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid.

---

[1]) V. Erspamer and A. Ottolenghi, Exper. **6**, 428 (1950); **7**, 191 (1951); **8**, 31 (1952).

[2]) V. Erspamer, Ricerca scient. (im Druck).

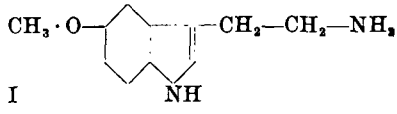
[3]) V. Erspamer und B. Asero, Ricerca scient. **21**, 2132 (1951); Nature (im Druck); Jl. Biol. Chem. (im Druck).

[4]) K. G. Blaikie und W. H. Perkin, Chem. Soc. **125**, 307 (1924).

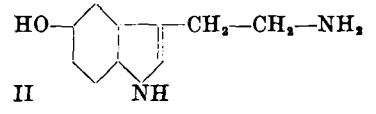
[5]) A. **513**, 20 (1934).

Zur Spaltung des 5-Methoxy-tryptamins (I) haben wir verschiedene Demethylierungsmethoden versucht: wasserfreies Aluminiumchlorid, allein oder in Benzol, salzsaures Anilin, salzsaures Pyridin mit Salzsäure u. a. m. Die besten Resultate ergab wasserfreies Aluminiumchlorid in Benzol.

Das 5-Oxy-tryptamin (II) wurde als Pikrat isoliert, da dieses Salz eine gute Stabilität aufweist. Die freie Base und ihr sehr hygroscopisches Hydrochlorid sind dagegen sehr unbeständig.



I



II

Die Substanz wurde zur gleichen Zeit mit uns, aber auf anderem Wege, in zwei amerikanischen Laboratorien synthetisch hergestellt[6, 7]). Die amerikanischen Forscher verfolgten das Ziel, das Serotonin von Rapport[8]) zu reproduzieren. Es handelt sich dabei um eine biogene Substanz, die nach früheren Angaben erst bei der Gerinnung des Blutes frei werden soll, nach neueren Angaben aber auch im strömenden Blute des intakten Tieres vorhanden ist[9]). Dem Serotonin werden gefäßverengernde und blutdrucksteigernde Eigenschaften zugeschrieben.

Da das Serotonin sicher mit 5-Oxy-tryptamin identisch ist, so stellt diese Substanz nichts anderes als zirkulierendes Enteramin dar. Es scheint, daß im Transport des Enteramins die Blutplättchen eine wichtige Rolle spielen, mindestens bei Säugetieren[10]).

Über die pharmakologischen Wirkungen des Enteramins liegen schon mehrere Arbeiten vor[1, 2, 11]) und andere befinden sich im Druck.

Die im folgenden angegebenen U.V.-Absorptionsspektren wurden in unserem Forschungslaboratorium von unserem Konsulenten Prof. Dr. M. Reggiani, die Elementaranalysen in unserem mikroanalytischen Laboratorium, Leiter Dr. F. Canal, ausgeführt. Wir danken beiden Herren für ihre Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

5-Oxy-tryptamin-pikrat

60 ccm wasserfreies Benzol werden mit 6 g 5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid und 12 g wasserfreiem Aluminiumchlorid 12 Stunden lang am Rückflußkühler unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird

[6]) K. E. Hamlin and F. E. Fischer, Am. Soc. **73**, 5007 (1951).

[7]) M. E. Speeter, R. V. Heinzelmann and D. I. Weisblatt, Am. Soc. **73**, 5514 (1951).

[8]) M. M. Rapport, Jl. Biol. Chem. **180**, 961 (1949).

[9]) K. E. Hamlin, persönliche Mitteilung.

[10]) M. Rand und G. Reid, Nature **168**, 385 (1951).

[11]) V. Erspamer, Arch. exp. Path. Pharmak. **196**, 343, 366, 391 (1940).

unter Eiskühlung mit 50 ccm 8-proc. Salzsäure versetzt. Die Kühlung wird nach der anfangs heftigen Reaktion eingestellt, jedoch darf die Temperatur des Gemisches nie 35° übersteigen. Wenn die rote Masse sich vollkommen gelöst hat, extrahiert man zweimal mit Äther (im ganzen 100 ccm).

Die mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlte wäßrige Phase wird unter ständigem Rühren mit 60 ccm 30-proc. Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und dann mit je 40 ccm Äther 5 mal ausgezogen, um das 5-Methoxy-tryptamin, das nicht reagiert hat, zu entfernen.

Die wäßrige alkalische Schicht wird wiederum mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und unter Rühren, 10° nicht überschreitend, mit konz. Salzsäure kongosauer gemacht. Zur sauren Lösung werden 25 g Natriumtartrat zugesetzt, und dann Natriumcarbonat bis zur Sättigung.

Die trübe Lösung wird nun in einem Extraktionsapparat für Flüssigkeiten mit peroxydfreiem Äther extrahiert, nachdem man in den Extraktionskolben 1 g Pikrinsäure eingetragen hat. Der sich im Kollektor bildende orangerote Niederschlag wird von Zeit zu Zeit abgetrennt und neue Pikrinsäure wird hinzugefügt. Die Beendigung der Extraktion ist daran zu erkennen, daß sich im Extraktionskolben kein Pikratniederschlag mehr bildet, und daß der Rückstand kleiner verdampfter Ätherproben, welche man aus der Extraktionssäule herausgenommen hat, die Farbreaktionen des Enteramins (Kuppelungsreaktion mit diazotiertem p-Nitroanilin oder mit N. N. C. D.-Reagens[12]) gar nicht oder nur sehr schwach gibt.

Alle Operationen sind in Stickstoffatmosphäre auszuführen.

Das Pikrat des 5-Oxy-tryptamins kristallisiert mit einem Molekül Wasser und scheidet sich aus Äther als intensiv orange-rotes Pulver oder in orange-roten Nadeln ab. Den erhaltenen Niederschlag löst man in Aceton und behandelt die warme Lösung kurz mit Kohle. Nach Filtrieren wird mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und auf dem Wasserbad fast das ganze Aceton ver-

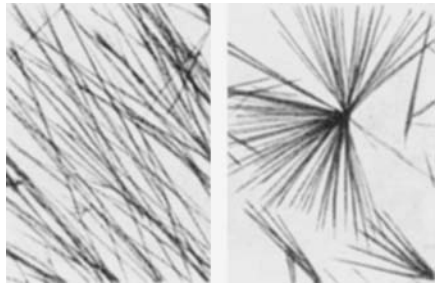


Fig. 1. Synth. 5-Oxy-tryptamin-pikrat, aus heißem Wasser + sehr wenig Aceton.

dampft. Aus der so erhaltenen wäßrigen Lösung kristallisiert das Pikrat des 5-Oxy-tryptamins in orange-roten Nadeln aus. Ausbeute 4,5 g = 40% d. Th.

Nach mehrmaliger Umkristallisation des 5-Oxy-tryptamin-pikrates erhält man lange orange-rote Nadeln, die sich oft strahlig oder rosettenartig aggregieren (Fig. 1). Schmp. 196—197,5° (Zers.). Leicht löslich in Aceton, wenig löslich in Wasser (etwa 1‰).

[12]) Firma Laroma Chimie S. A., Romont (Schweiz).

Bei der Schmelzpunktbestimmung unseres Produktes haben wir nie ein Sintern bei 105—115°, wie es von Rapport[8]) und von Hamlin und Fischer[6]) beobachtet worden ist, gesehen. Unser Pikrat zeigte erst bei 160—165° eine Farbänderung gegen Orange, unter geringem Sintern, und bei 187—190° ein deutliches Braunwerden.

Schmp. des Vulgaris-Enteramin-pikrates 191—192° (Zers.); Mischschmp. mit dem synth. Produkt 193—194° (Zers.).

Schmp. des Discoglossus-Enteramin-pikrates 191,5—193° (Zers.); Mischschmp. mit dem synth. Produkt 192,5—194° (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7 \cdot H_2O$ (423,3)	Ber.	C 45,39	H 4,05	N 16,55
Synth. Pikrat	Gef.	» 45,54	» 4,09	» 16,71
Vulgaris-Enteramin Pikrat	»	» 45,26	» 4,11	» 16,63
Discoglossus-Enteramin Pikrat	»	» 45,58	» 4,14	» 16,42

Die U. V.-Absorptionsspektren (Beckman Quarzspektrophotometer) des synthetischen 5-Oxy-tryptamins und der natürlichen Enteramine stimmen vollkommen überein. In wäßriger Lösung bei p_H 5—6 zeigen die Hydrochloride ein Maximum bei 2750 Å, eine Beugung mit einem zweiten Maximum bei 2930 Å und ein Minimum bei 2475 Å. Bei p_H 11,3—11,9 zeigt das Spektrum eine deutliche Verschiebung des zweiten Maximums von 2930 nach 3220 Å (Fig. 2).

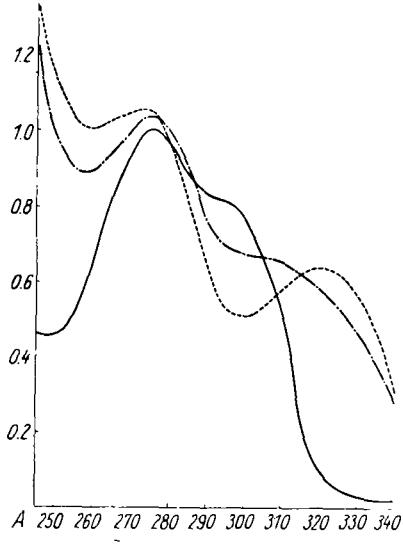


Fig. 2. U. V.-Absorptionsspektrum des 5-Oxy-tryptamin-hydrochlorids bei p_H 5,3 (—), 11 (— . —) und 11,9 (— —)

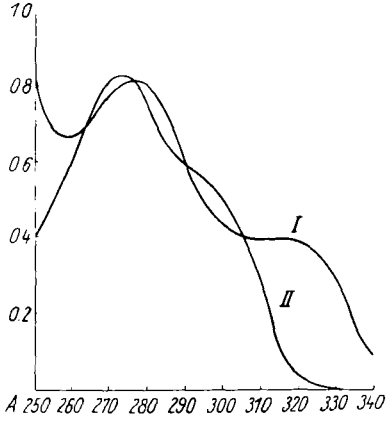


Fig. 3. U. V.-Absorptionsspektrum des Produktes 222 bei p_H 11,3 (I) und 5 (II).

Die beiden natürlichen Enteramine und das synthetische Enteramin zeigen auf dem Papierchromatogramm identische qualitative Farbreaktionen und gleiche Rf-Werte bei jedem verwendeten Lösungsmittel.

Wenn man ein Gemisch des synthetischen und der natürlichen Produkte chromatographiert, so erhält man stets absolut einheitliche Flecken.

Synthetisches 5-Oxy-tryptamin und natürliche Enteramine sind endlich auch auf pharmakologischem Wege (Oestrus-Uterus der Ratte, Harnblase des Hundes, Blutdruck des Kaninchens, Diurese der gewässerten Ratte) nicht zu unterscheiden.

Ein Nebenprodukt bei der Synthese des Enteramins. Die Mutterlaugen des 5-Oxy-tryptamin-pikrates enthalten, neben kleinen Mengen des Hauptproduktes, ein gelb-orange gefärbtes Pikrat, das nach mehreren fraktionierten Kristallisationen in reinem Zustande erhalten wurde. Lange Prismen, Schmp. 222—223°. Das U.V.-Absorptionspektrum des Hydrochlorides ist in Fig. 3 reproduziert.

Analyse: Gef. C 50,43 H 4,35 N 15,66

Diese Base (Produkt 222) zeigt dieselben Farbreaktionen wie 5-Oxy-tryptamin, jedoch mit deutlichem Unterschiede in der Geschwindigkeit des Erscheinens und im Tone der Farben. Vom 5-Oxy-tryptamin läßt sich Produkt 222 auch durch Papierchromatographie scharf abtrennen. Pharmakologisch ist es völlig unwirksam auf die gewöhnlichen Testobjekte des Enteramins.

Eine gleichartige Substanz, zu deren Identifizierung Versuche im Gange sind, erhält man auch aus dem natürlichen Enteramin.

Abgeschlossen am 10. März 1952

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

576. Band

Über die Bindung der Ellagsäure in Corilagin und Chebulagsäure[1]). XII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[2])

Von *Otto Th. Schmidt*, *Friedrich Blinn* und *Rudolf Lademann*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 18. Februar 1952)

(Mit 5 Figuren im Text)

Wenn Corilagin ($C_{27}H_{22}O_{18}$) mit Diazomethan methyliert wird, entsteht das schön kristallisierte Enneamethyl-corilagin ($C_{36}H_{40}O_{18}$)[3]). Die alkalische Hydrolyse dieser Verbindung liefert Trimethylgallussäure und Hexamethoxy-diphensäure, während die Glucose zerstört wird. In den beiden aromatischen Spaltstücken sind alle 9 Methoxylgruppen des Enneamethyl-corilagins enthalten. Sie erweisen sich als Äthermethoxyle, was damit übereinstimmt, daß Corilagin keine freie Carboxylgruppe besitzt[3]). Die bei der Hydrolyse des Corilagins auftretende Ellagsäure ist also nicht als solche, sondern als Hexaoxy-diphensäure, deren doppeltes Lacton sie ist, an den Zucker gebunden. Da alle 9 aromatischen Hydroxylgruppen im Corilagin frei sind, können die Gallussäure und Hexaoxy-diphensäure nicht nach Art der m-Digallussäure miteinander verbunden sein, sondern jede der Säuren ist mit Hydroxylgruppen des Zuckers verestert. Dabei muß notwendigerweise die Hexaoxy-diphensäure mit ihren beiden Carboxylgruppen an zwei Hydroxylgruppen des Zuckers haften. Die sehr unwahrscheinliche Annahme, daß die Hexaoxy-diphensäure mit einer Carboxylgruppe an den Zucker gebunden sei

[1]) Vorgetragen am 29. September 1951 bei der Hauptversammlung der Ges. D. Chem. in Köln.

[2]) XI. Mitt. B. **85**, im Druck.

[3]) O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. **571**, 232 (1951).

und mit der anderen Carboxylgruppe ein gemischtes Anhydrid mit der Gallussäure bilde, kann schon auf Grund der Elementaranalyse des Corilagins ausgeschlossen werden.

Corilagin wird von Wasser in 1-proc. Lösung bei 100° allmählich hydrolysiert. Die papierchromatographische Verfolgung dieses Vorgangs (Fig. 1 u. 2) zeigt, daß nach 9 Stunden zuerst Gallussäure abgespalten wird. Gleichzeitig tritt, langsamer wandernd als Corilagin (R_f-Wert 0,42), eine neue Verbindung (R_f-Wert 0,29) auf, die eine freie reduzierende Gruppe (angezeigt mit Anilinphthylat[4])) besitzt. Es handelt sich hier um eine Hexaoxy-diphenoyl-glucose, deren Menge im weiteren Hydrolysenverlauf nach Maßgabe der abgespaltenen Gallussäure zunächst anwächst, um dann wieder abzunehmen, da auch Hexaoxy-diphensäure — wenn auch viel langsamer — abgespalten und, zuerst nach 35 Stunden, als Ellagsäure ausgeschieden wird.

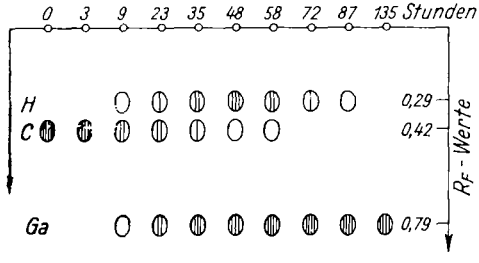


Fig. 1. Hydrolyse des Corilagins
Indikator $FeCl_3$. Die Intensität der Flecke ist durch die Schraffur angedeutet. *H* = Hexaoxy-diphenoyl-glucose; *C* = Corilagin; *Ga* = Gallussäure

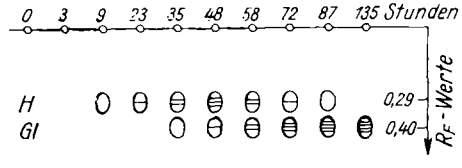


Fig. 2
Indikator Anilinphthalat. *H* = Hexaoxy-diphenoyl-glucose; *Gl* = Glukose

Der Versuch zeigt, daß die Gallussäure im Corilagin glucosidisch, die Hexaoxy-diphensäure an andere Hydroxylgruppen des Zuckers gebunden ist.

Auch in der Chebulagsäure ist die Ellagsäure nicht als solche, sondern als Hexaoxy-diphensäure gebunden. Mit Diazomethan nimmt Chebulagsäure, ebenso wie Chebulinsäure[5]), 13 Methoxylgruppen auf. Neben einer kleinen Menge der kristallisierten Dodekamethyl-chebulagsäure[6]) erhält man als Hauptprodukt die nicht

[4]) S. M. Partridge, Nature **164**, 443 (1949); Bioch. Jl. **42**, 238 (1948).
[5]) O. Th. Schmidt, M. Heintzeler und W. Mayer, B. **80**, 510 (1947).
[6]) O. Th. Schmidt und F. Blinn, Naturwissensch. **38**, 72 (1951).

kristallisierende Tridekamethyl-chebulagsäure. Beide Methylierungsprodukte ergeben bei der Hydrolyse Glucose, Trimethylgallussäure und Hexamethoxy-diphensäure; die Tridekamethyl-verbindung liefert außerdem Trimethyl-chebulsäure (Trimethylspaltsäure), während die Dodekamethyl-verbindung eine methoxylärmere Chebulsäure ergibt.

Der Beweis, daß auch in der Chebulagsäure die Hexaoxy-diphensäure mit ihren beiden Carboxylgruppen an den Zucker gebunden

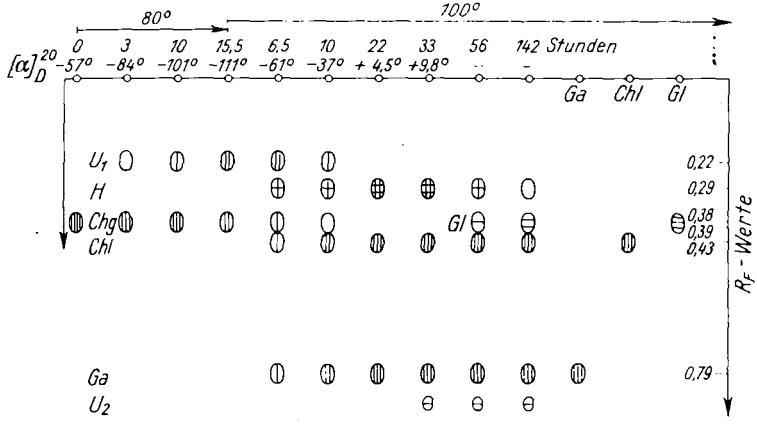


Fig. 3. Hydrolyse der Chebulagsäure

Senkrechte Schraffur: mit $FeCl_3$ indiziert.
Waagerechte Schraffur: mit Anilinphthalat indiziert.
U_1 = nichtreduzierendes Umwandlungsprodukt unbekannter Natur.
U_2 = reduzierendes Abbauprodukt unbekannter Natur.
Chg = Chebulagsäure; *Chl* = Chebulsäure;
H = Hexaoxy-diphenoyl-glucose.
Ga = Gallussäure; *Gl* = Glucose

ist, ließ sich wegen der durch die Anwesenheit der Chebulsäure (Spaltsäure) komplizierteren Verhältnisse nicht durch eine einfache Methoxylbilanz führen. Er gelang auf andere Weise.

Auch Chebulagsäure wird durch Erhitzen in wäßriger Lösung allmählich hydrolysiert. Die Verfolgung dieses Vorganges durch Polarimetrie und Papierchromatographie ist aufschlußreich (Fig. 3).

Während der ersten $15^1/_2$ Stunden (bei 80°) treten keine im Chromatogramm wahrnehmbaren Spaltstücke auf. In dieser Zeit sinkt die Drehung von —57° auf —111° ab, um dann später wieder

anzusteigen und schließlich schwach positive Werte zu erreichen. Aber schon nach 3 Stunden erscheint über der Chebulagsäure (R_f-Wert 0,37) eine neue Verbindung („U_1", R_f-Wert 0,22) die, da noch keine Komponenten abgespalten sind, ein Umwandlungsprodukt der Chebulagsäure sein muß, über dessen Natur wir bis jetzt nur vermuten können, daß eine Änderung im Bereich der Chebulsäure vor sich gegangen ist. U_1 nimmt zunächst auf Kosten der Chebulagsäure zu, schließlich werden aber beide abgebaut. Nach $15^1/_2$ Stunden wurde auf 100° erhitzt. $6^1/_2$ Stunden später tritt Gallussäure und Chebulsäure auf und als Überrest der Chebulagsäure und ihres Umwandlungsproduktes erscheint eine neue Verbindung mit dem R_f-Wert 0,29, die mit Anilin-phthalat eine freie reduzierende Gruppe erkennen läßt. Auch hier handelt es sich um eine Hexaoxy-diphenoyl-glucose. Da sie den gleichen R_f-Wert wie die Hexaoxy-diphenoyl-glucose aus Corilagin besitzt, ist es möglich, wenn auch noch nicht erwiesen, daß beide identisch sind. Aber auch hier zeigt es sich, daß die glucosidische Gruppe der Chebulagsäure von Gallussäure oder Chebulsäure besetzt und daß die Hexaoxydiphensäure mit anderen Hydroxylgruppen der Glucose verestert sein muß.

Während im weiteren Verlauf der Hydrolyse Gallussäure und Chebulsäure ihren vollen Wert erreichen (22 Stunden bei 100°) und Chebulagsäure und ihr Umwandlungsprodukt ganz verschwinden, nimmt die Menge der Hexaoxy-diphenoyl-glucose zuerst zu und erreicht ebenfalls nach 22 Stunden bei 100° ihren Höchstwert; die Drehung ist dann auf etwa $+4{,}5°$ angelangt. Doch macht sich schon früher der (langsamer verlaufende) Abbau der Hexaoxy-diphenoyl-glucose dadurch bemerkbar, daß Hexaoxy-diphensäure abgespalten und als Ellagsäure abgeschieden wird, die unlöslich ist und im Chromatogramm deshalb nicht erscheint. Verhältnismäßig spät, nach 56 Stunden, tritt freie Glucose auf (R_f-Wert 0,39), doch muß man berücksichtigen, daß ihre Konzentration bei der verwendeten 1,3-proc. Chebulagsäure-lösung zunächst nur sehr klein sein kann; zudem beobachten wir schon bei 33 Stunden einen Stoff „U_2", der schneller wandert als Gallussäure und der von Anilinphthalat, aber nicht von Eisenchlorid indiziert wird, also ein Umwandlungsprodukt der Glucose sein könnte.

Wenn man im präparativen Versuch die Hydrolyse mit Wasser bei 95° nach Erreichen einer spez. Drehung von 5—6° abbricht, sind Gallussäure und Chebulsäure praktisch vollständig, aber die Hexaoxy-diphensäure nur zu $^1/_3$ abgespalten. Die Diphensäure ist als Ellagsäure abgeschieden und wird abfiltriert; Gallussäure und Chebulsäure werden durch Extraktion mit Äther entfernt. Aus der verbleibenden wäßrigen Lösung wird Hexaoxy-diphenoyl-glucose durch

Bleifällung oder durch Gegenstromverteilung mit Wasser/Butanol isoliert. Die Substanz ist amorph, und es gelang uns auch nicht, ein kristallisiertes Derivat darzustellen. Bei der Methylierung mit Diazomethan nimmt sie 6 Methoxylgruppen auf. Hieraus ergibt sich, daß auch in der Chebulagsäure die Hexaoxy-diphensäure über beide Carboxylgruppen an zwei Zuckerhydroxyle gebunden sein muß, da anderenfalls 7, oder bei Vorliegen eines Monolactons der Hexaoxy-diphensäure, 5 Methoxylgruppen aufgenommen worden wären.

Die aus den beiden methylierten Gerbstoffen abgespaltene Hexamethoxy-diphensäure unterscheidet sich von der Hexamethoxy-diphensäure, die J. Herzig und J. Pollak[7]) durch Methylierung der Tetramethyl-ellagsäure mit Methyl-jodid und Alkali erhalten haben, zunächst durch den Schmelzpunkt. Sie schmilzt bei 158 bis 161°, wird bei weiterem Erhitzen zwischen 200 und 220° wieder fest und schmilzt dann zum zweiten Male wie die Herzigsche Säure bei 240°. Läßt man nun erkalten und erhitzt erneut, so wird nur ein Schmelzpunkt von 240° erhalten. Dieses Verhalten weist auf Racemisation hin. In der Tat ist die Hexamethoxy-diphensäure aus den beiden methylierten Gerbstoffen optisch aktiv und dreht +25,8° (abs. Äthanol).

Die Ursache der optischen Aktivität der Hexamethoxy-diphensäure ist die Behinderung der freien Drehbarkeit um die Diphenylbindung. Atropisomerie ist bisher noch nicht bei einem Naturstoff gefunden worden. Es ist auch neuartig, daß eine Dicarbonsäure mit 2 Carboxylgruppen an eine Zuckermolekel gebunden ist. Die Betrachtung des Modells (Stuartkalotten) zeigt, daß die Hexaoxy-diphensäure mit der 2,4-, 4,6- oder 3,6-Stellung der Glucose verknüpft sein könnte. In der zuletzt genannten Anordnung würde ein 12-Ring vorliegen, der nicht nur spannungsfrei zu sein, sondern noch über eine gewisse Beweglichkeit zu verfügen scheint. Das Modell zeigt aber auch, daß in allen Fällen die beiden Benzolringe der Diphensäure unmöglich komplanar sein können. Das bedeutet, daß die Hexaoxy-diphensäure in situ optisch aktiv sein muß und diese Eigenschaft nicht erst bei der Methylierung erhält. Bei der Hydrolyse der beiden Gerbstoffe wird die abgespaltene Hexaoxy-diphensäure unter dem Einfluß der Agentien (Wasser oder Säuren bei 100°) in Ellagsäure umgewandelt und verliert dadurch ihre Asymmetrie. Über die Darstellung der optisch aktiven Hexamethoxy-diphensäuren aus Ellagsäure und über ihre Stabilität wird in der nachstehenden Abhandlung berichtet.

[7]) M. **29**, 263 (1908).

Beschreibung der Versuche

I. Methylierung der Chebulagsäure (F. Blinn)

a) *Dodekamethyl-chebulagsäure.* 1 g wasserfreie Chebulagsäure wurde in 10 ccm Aceton bei +5° mit überschüssiger, destillierter, ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 1,5 Stunden Stehens bei Raumtemperatur wurde ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert und erneut 2 Stunden mit Diazomethan behandelt. Danach wurde das überschüssige Diazomethan mit dem Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde in etwa 200 ccm kaltes Wasser filtriert. Die Hauptmenge des Methylierungsprodukts wurde hierbei als Öl abgeschieden, während ein Teil emulgiert blieb. Nach Abgießen der Emulsion wurde das Öl mehrmals mit heißem Wasser durchgeknetet, wodurch es bröckelig wurde und sich absaugen ließ. Aus der Emulsion wurde die restliche Substanz durch Zentrifugieren gewonnen und in gleicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt ist ein gelbliches, amorphes Pulver mit 33,8% Methoxylgehalt. Bei Kristallisationsversuchen wurden sowohl aus Aceton/Wasser, wie aus Essigester (beim Eindunsten) Sphäroide, Sechsecke mit gewölbten Flächen, oder linsenähnliche Gebilde beobachtet. Auch aus heißem Butanol wurden zuerst tönnchen-förmige Kristalle gewonnen, die bei dreimaligem Umkristallisieren aus Butanol weiße, sehr kleine, aber wohl ausgebildete, gedrungene Kristalle (beiderseits abgestumpfte Oktaeder) ergaben. Nur ein kleiner Teil des Methylierungsproduktes (70 mg) konnte in dieser Form gewonnen werden.

Dodekamethyl-chebulagsäure schmilzt bei 258°[8]) und ist gut löslich in Chloroform, Pyridin, Dioxan und Tetrahydrofuran, weniger gut in Aceton, Eisessig, Essigester, Butanol und Benzol, schwer löslich in Methanol, Äthanol und Äther, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff, Petroläther und Wasser.

$C_{53}H_{54}O_{27}$ (1123,0)	Ber. C 56,68	H 4,85	12 OCH_3	33,16
	Gef. » 56,52	» 5,04		33,15

$[\alpha]_D^{20} = -30{,}0 \pm 1°$ (Chloroform, c = 1,4).

b) *Tridekamethyl-chebulagsäure.* 6 g lufttrockene Chebulagsäure wurden in 50 ccm Aceton gelöst und viermal je 1,5 Stunden, wie oben beschrieben, mit überschüssigem Diazomethan behandelt. Das Methylierungsprodukt wurde mehrmals mit heißem Wasser ausgeknetet, dann abgesaugt und bei 80° und 2 mm über P_2O_5 getrocknet. Die Löslichkeitseigenschaften der Tridekamethyl-chebulagsäure sind denen der Dodekamethyl-verbindung ähnlich, nur löst sich die amorphe Substanz jeweils leichter. Alle Versuche, sie kristallisiert zu erhalten, blieben erfolglos.

$C_{54}H_{56}O_{27}$ (1137,0) Ber. 13 OCH_3 35,44 Gef. 35,17

$[\alpha]_D^{20} = -45{,}7 \pm 1°$ (Chloroform, c = 1,8).

Um die Substanz auf ihre Einheitlichkeit zu prüfen, wurden 200 mg in 25 ccm Chloroform gelöst, durch eine Aluminiumoxyd-Säule (nach Brockmann, d = 1 cm, l = 20 cm) geschickt und mit frischem Chloroform nachgewaschen. Der Ablauf wurde in 7 gleichen Fraktionen aufgefangen. Die 1., 4. und 7. Fraktion enthielten 35,79, 35,66 und 35,69% Methoxyl.

[8]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

II. Spaltung der Tridekamethyl-chebulagsäure mit Kaliummethylat und Isolierung der optisch aktiven Hexamethoxy-diphensäure (F. Blinn)

4,086 g chromatographisch gereinigte Tridekamethyl-chebulagsäure wurden in 10 ccm abs. Chloroform gelöst, bei −10° mit 7 ccm 3,58n-Kaliummethylatlösung (7 Äquivalente) versetzt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Darauf wurde mit 15 ccm 2n-H_2SO_4 angesäuert und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die organischen Lösungsmittel abdampften. Nach dem Erkalten wurde dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt und anschließend noch 24 Stunden im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Die wäßrige Zuckerlösung, mit Tierkohle aufgehellt, enthielt 438 mg (68% d. Th.) Glucose, polarimetrisch bestimmt, und 510 mg Glucose (77% d. Th.), jodometrisch bestimmt.

Der Ätherextrakt wurde zur vollständigen Verseifung der bei der Methylatspaltung entstandenen Ester in 30 ccm Methanol 1 Stunde mit 30 ccm n/1-KOH auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Sodann wurde die Hauptmenge des Methanols i. V. abgedampft und die verbleibende Lösung (50 ccm) mit 35 ccm 2n-H_2SO_4 angesäuert. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank schieden sich 1,39 g einer teilweise kristallisierten Substanz ab, aus welcher durch Umkristallisieren aus Wasser Trimethylgallussäure vom Schmp. und Mischschmp. 167° gewonnen wurde. Das Filtrat der ersten, 1,39 g betragenden Abscheidung wurde im Flüssigkeitsextraktor 28 Stunden mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung hinterließ beim Eindampfen 1,02 g Rückstand, aus welchem die Hexamethoxy-diphensäure gewonnen wurde. Er wurde mit 30 ccm Äther verrieben und 24 Stunden unter Äther aufbewahrt. Hierbei blieb ein Teil der Substanz ungelöst. Von ihm wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es hinterließ 800 mg Rückstand, der in 8 ccm Wasser und einigen Tropfen Äthanol auf dem Wasserbad gelöst wurde. Aus der erkalteten Lösung schied sich die Substanz zuerst ölig ab, doch kristallisierte sie nach Animpfen im Verlauf dreier Tage durch. Impfkristalle waren bei Vorversuchen aus Äther/Petroläther und aus Äthanol/Wasser (1:20) erhalten worden. Das Rohkristallisat wurde in heißem Benzol gelöst, wobei geringe, braune Verunreinigungen zurückblieben. Die heiße, benzolische Lösung wurde filtriert und zur Trockene gedampft. Nun wurde aus heißem Wasser umkristallisiert, dann in trockenem Äther gelöst und mit tiefsiedendem Petroläther bis zur Trübung versetzt. Dabei schied sich die Verbindung langsam in schönen, farblosen, derben Kristallen aus. Die so gewonnene Hexamethoxy-diphensäure schmilzt bei 158—161°; wird sie weiter erhitzt, so erstarrt die Schmelze zwischen 200 und 220° vollständig und schmilzt dann erneut scharf bei 240°, dem Schmp. der d,l-Hexamethoxy-diphensäure[7]). Wiederholt man das Erhitzen mit der erkalteten Schmelze, so wird nur ein Schmp., und zwar bei 240° gefunden.

$C_{20}H_{18}O_{10}$ (422,4)	Ber.	C 56,87	H 5,25	6 OCH_3 44,08
	Gef.	» 57,05, 57,01	» 5,37, 5,46	» 44,40, 44,14

$[\alpha]_D^{20} = +25{,}8 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 1,0).

Ein orientierender Versuch über die Stabilität der Verbindung ergab, daß sie in 0,1 n-NaOH bei 100° in 17 Stunden zur Hälfte racemisiert wird (vgl. nachstehende Mitteilung).

Die mit Chloroform extrahierte, wäßrige Lösung wurde mit Tierkohle gereinigt und 24 Stunden mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung hinterließ

0,99 g (ber. 1,43 g) Trimethyl-chebulsäure[5]). $C_{17}H_{18}O_{11}$ (398,3) ber. OCH_3 23,35, gef. 23,05; ber. COOH 3,0, gef. 3,01. Die Trimethyl-chebulinsäure wurde mit Diazomethan zur Hexamethyl-chebulsäure[5]) verestert (OCH_3 gef. 42,25, ber. 42,28) und wieder zur Trimethyl-chebulsäure verseift (OCH_3 gef. 23,70).

III. Hydrolyse der Chebulagsäure mit Wasser (F. Blinn)

a) Papierchromatographische und polarimetrische Verfolgung der Hydrolyse.

Eine 1,3-proc. Lösung von Chebulagsäure in Wasser wurde in einem Meßkolben verschlossen im Trockenschrank bei 80° gehalten. Nach 3, 6, 10 und 15,5 Stunden wurde die Drehung (bei 20°) bestimmt und je 2 Tropfen der Lösung auf 2 Streifen von Whatman 1-Papier (50 × 16 cm) aufgetragen. Nach 15,5 Stunden wurde die Temperatur auf 100° erhöht und weitere Proben nach 6, 10, 22, 33, 45, 56, 70, 94 und 142 Stunden entnommen und auf weitere Streifen aufgetragen. Zum Vergleich wurden auch je 2 Tropfen 1-proc. Lösungen von Gallussäure, Chebulsäure und Glucose aufgetragen. Es wurde bei 20° nach der absteigenden Methode unter Verwendung des Lösungsmittelgemischs aus Butanol, Eisessig, Wasser und Glykol[9]) chromatographiert. Der eine von 2 gleichen Streifen wurde jeweils mit einer 1-proc. methanolischen Lösung von Eisen(3)-chlorid besprüht, wobei alle in Betracht kommenden Stoffe mit Ausnahme der freiwerdenden Glucose durch die blaue Eisenreaktion sichtbar werden; der andere Streifen wurde jeweils mit einer Lösung von 0,93 g Anilin und 1,66 g Phthalsäure in 100 g wassergesättigtem Butanol[4]) besprüht und anschließend 5 Min. bei 105° getrocknet, wobei nur Glucose, Hexadiphenoyl-glucose (H) und das reduzierende Umwandlungsprodukt unbekannter Natur (U_2) durch braune Flecke sichtbar werden. Das Ergebnis ist in Fig. 3 wiedergegeben. Bei den angegebenen Rf-Werten hat man mit einer Fehlergrenze von 0,04 zu rechnen.

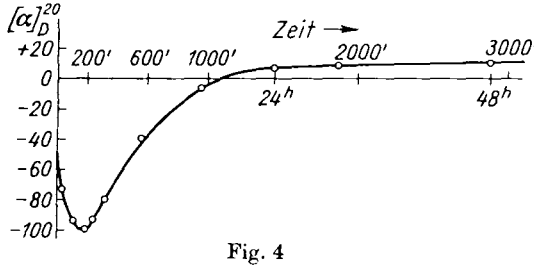


Fig. 4

Die polarimetrische Verfolgung der Hydrolyse der Chebulagsäure bei einer einheitlichen Temperatur (97°; 290,4 mg lufttrockene Chebulagsäure in 25 ccm Wasser) ist in Fig. 4 wiedergegeben.

b) Präparative Hydrolyse mit Wasser bei 95°. Hexaoxy-diphenoyl-glucose.

1. 3,11 g wasserfreie Chebulagsäure wurden in 250 ccm Wasser im siedenden Wasserbad erhitzt, bis die absolute Drehung +0,07° betrug, was einer spez. Drehung, bezogen auf das eingesetzte Gewicht der Chebulagsäure, von +5,6°

[9]) O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. **571**, 41 (1951); bei der Abfassung der zitierten Arbeit war uns entgangen, daß Herr Dr. Th. White, Harpenden, in einer Abhandlung: Solubility and other Studies on Quebracho Tannin Extract, Journ. Soc. Leather Trades Chem. **33**, 39 (1949) die Anwendung der Papierchromatographie bei natürlichen Gerbstoffen beschrieben hat.

entspricht. Inzwischen hatten sich 342 mg Ellagsäure ($+2H_2O$) in langen, hellbraunen Nadeln abgeschieden (32% der bei völliger Spaltung zu erwartenden Menge). Nach ihrer Abtrennung wurde die Lösung i. V. auf 30 ccm eingeengt und im Schacherl-Apparat 5 Stunden mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt (763 mg) wurden durch Umkristallisieren eine 1. Ausbeute von 418 mg und durch 1-stündige Ätherextraktion der Mutterlauge eine 2. Ausbeute von 104 mg Gallussäure (85% d. Th.) isoliert. Aus der Drehung dieser wäßrigen Mutterlauge ergab sich ein Gehalt von 110 mg Chebulsäure. — Darauf wurde die wäßrige Hydrolysenlösung 12 Tage im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde in Wasser übergeführt und ergab polarimetrisch 1003 mg Chebulsäure, deren Gesamtmenge somit 1113 mg (96% d. Th.) betrug.

Nun wurde die wäßrige Hydrolysenlösung nach Entfernen des restlichen Äthers mit Bleiacetat gefällt, der entstandene Bleiniederschlag abgesaugt und gut ausgewaschen. Aus dem Filtrat wurde das überschüssige Blei mit H_2S entfernt; polarimetrisch wurden 40 mg (22% d. Th.) Glucose festgestellt. Der Bleiniederschlag (1,94 g) wurde in Wasser suspendiert und bei 40° mit H_2S zerlegt. Das Filtrat des Bleisulfids hinterließ, i. V. eingeengt, 625 mg Hexaoxy-diphenoyl-glucose als amorphe Substanz. Sie ist in Wasser, Methanol, Äthanol, Pyridin und Dioxan leicht löslich; in der Wärme löst sie sich in Aceton und Butanol, weniger gut in Essigester; in Äther, Benzol und Chloroform ist sie unlöslich. Kristallisationsversuche blieben bis jetzt erfolglos. Die Präparate zeigten eine geringe Linksdrehung.

400 mg Substanz wurden in methanolischer Lösung zweimal je eine Stunde mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Auch das Methylierungsprodukt war nicht zur Kristallisation zu bringen.

$C_{26}H_{30}O_{14}$ (566,5) Ber. 6 OCH_3 32,93 Gef. 32,90

Die Acetylierung des Methylierungsproduktes führte ebenfalls nicht zu einer kristallisierten Substanz.

2. In einem anderen präparativen Versuch wurden 8,5 g Chebulagsäure in 500 ccm Wasser bei 95° hydrolysiert bis die Drehung von +3° erreicht war. Nach Entfernen von 904 mg Ellagsäure (31,4% d. Th.) wurde das Filtrat auf 25 ccm eingeengt und 5 Tage mit Äther extrahiert, wobei die Gallussäure vollständig und die Chebulsäure zum Teil (zusammen 4,7 g) entfernt wurden. Die Hydrolysenlösung wurde darauf der Gegenstromverteilung unterworfen. Diese wurde in 12 Scheidetrichtern durchgeführt, in welchen die untere Phase (40 ccm Wasser) unter der oberen Phase (140 ccm Butanol) weitertransportiert wurde. Die 12 Butanolfraktionen (B 1-12) und die 12 Wasserphasen (W 1-12) wurden getrennt eingeengt. Der Hauptteil der Substanz befand sich in B und W 6—12, Maximum in W 9 und 10. — Die papierchromatographische Untersuchung der Fraktionen zeigte, daß die restliche Chebulsäure und das Umwandlungsprodukt U_1 (Fig. 3) in den B- und W-Fraktionen 1—6 enthalten waren, die gesuchte Hexaoxy-diphenoyl-glucose dagegen in B und W 5—12, und zwar anscheinend rein in den Fraktionen 7 und 8 (R_f-Wert 0,29), während in den W-Fraktionen 9—12 freie Glucose, ferner in geringer Intensität eine Verbindung vom R_f-Wert 0,16 auftrat, die nicht gedeutet werden konnte.

Die aus den Fraktionen W 7 und 8 isolierte Substanz zeigte die gleichen Eigenschaften wie die im voranstehenden Versuch durch Bleifällung gewonnene. Auch die so dargestellte Verbindung kristallisierte nicht, und es gelang auch nicht, ein kristallisiertes Hydrazon oder Osazon mit Benzyl-phenylhydrazin, p-Nitrophenyl-hydrazin, p-Toluolsulfonsäure-hydrazid, m-Nitro-benzhydrazid oder 3,5-Dinitrobenz-hydrazid darzustellen.

IV. Hydrolyse des Enneamethyl-corilagins (R. Lademann)

1,7 g Enneamethyl-corilagin[3]) wurden mit 0,6 g KOH, 20 ccm Äthanol und einigen Tropfen Wasser 3 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Die sofort auftretende, tiefbraune, ölige Abscheidung löste sich unter Aufhellung beim nachfolgenden Ansäuern mit 11 ccm n/1-H_2SO_4 wieder auf. Der nun entstehende Niederschlag von K_2SO_4 wurde abgetrennt.

Beim Abdampfen des Äthanols aus dem Filtrat schied sich ein braunes Öl aus, das teilweise kristallisierte. Nach dem Erkalten wurde das Öl samt dem Kristallisat abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Dies Produkt wurde mit kleinen Portionen (je 5 ccm) Wasser ausgekocht, bis es ganz gelöst war. Aus den ersten Wasser-portionen kristallisierten insgesamt 310 mg (umkristallisiert) Trimethyl-gallussäure vom Schmp. 168°. Die vereinigten, eingeengten, wäßrigen Mutterlaugen wurden mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt, der Äther verdampft und die zurückbleibende Substanz im Exsiccator völlig zur Trockene gebracht. Das gepulverte Produkt löste sich in kaltem, absolutem Äther unvollständig. Die Lösung (248 mg in 9 ccm) wurde filtriert und durch allmählichen Zusatz von Petroläther (60—80°) zur Kristallisation gebracht. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation wurden 84 mg Hexamethoxy-diphensäure in Form grober, weißer Kristalle vom Schmp. 157—161° erhalten. Die Verbindung stimmt im Mischschmp., Löslichkeiten, Analysen und Drehung mit der unter II beschriebenen überein.

V. Papierchromatographische und polarimetrische Verfolgung der Hydrolyse des Corilagins mit Wasser bei 100° (R. Lademann)

Zur Hydrolyse wurde eine 1-proz. Lösung von Corilagin in Wasser im Trockenschrank bei 100° gehalten. Die papierchromatographische Verfolgung wurde wie bei der Chebulagsäure durchgeführt und ist in den Fig. 1 und 2 wiedergegeben. Die Drehungsänderungen sind im Diagramm (Fig. 5) aufgetragen. Die Drehungen sind bei 40° gemessen.

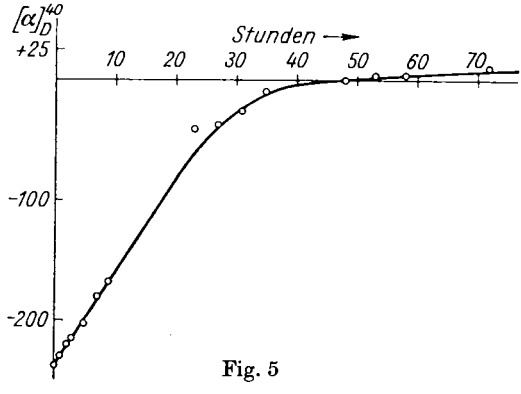


Fig. 5

Optisch aktive 2,3,4,2′,3′,4′-Hexamethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6′

XIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Kurt Demmler*[2])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 18. Februar 1952)

Die in der voranstehenden Mitteilung beschriebene Isolierung der rechtsdrehenden Hexamethoxy-diphensäure aus Enneamethyl-corilagin und Tridekamethyl-chebulagsäure machte es wünschenswert, diese Verbindung oder ihr Spiegelbild auch durch Spaltung der bekannten, racemischen Hexamethoxy-diphensäure darzustellen und mit der aus den methylierten Gerbstoffen gewonnenen Säure zu vergleichen. Insbesondere war es von Interesse, die wirkliche Drehung der Antipoden und ihre Neigung zur Racemisation festzustellen, da es nicht ohne weiteres sicher war, ob und wie weit bei der Hydrolyse der methylierten Gerbstoffe Racemisierung eingetreten war. Die spez. Drehung der d-Hexamethoxy-diphensäure erschien mit $+25{,}8^0$ auffallend gering gegenüber der spez. Drehung von $-135{,}5^0$ (beides in Äthanol) der l-2,2′-Dimethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6′[3]).

d,l-Hexamethoxy-diphensäure[4]) ließ sich sowohl über das Dichinidin-salz, wie auch über das Mono-strychnin-salz in die Antipoden zerlegen. In beiden Fällen ist das Salz der l-Säure schwerer löslich, und man erhält so zuerst die reine l-Säure, doch konnte auch die d-Säure in nahezu reiner Form dargestellt werden. Einzelheiten der Racematspaltung bringen wir im experimentellen Teil.

d- oder l-Hexamethoxy-diphensäure schmilzt bei 161^0 zu einer klaren Schmelze. Bei weiterem Erhitzen erstarrt die Schmelze allmählich wieder zwischen 210 und 220^0, um dann endgültig bei 240^0, dem Schmp. der d,l-Säure[4]), zu schmelzen. Nach dem Erhitzen auf 220^0 zeigte die d- oder l-Hexamethoxy-diphensäure keine Drehung mehr. Die Löslichkeitsunterschiede zwischen dem Racemat und den Antipoden sind groß. Die aktiven Formen sind z. B. in Chloroform, Äther oder Benzol sehr viel leichter löslich als das Racemat. Dies Verhalten ermöglicht die weitgehende Trennung eines Gemisches

[1]) XII. Mitt. voranstehend.

[2]) Diplomarbeit K. Demmler, Heidelberg 1951.

[3]) J. Kenner und H. A. Turner, Chem. Soc. **1928**, 3240; W. M. Stanley, E. McMahon und R. Adams, Amer. Soc. **55**, 706 (1933).

[4]) J. Herzig und J. Pollak, M. **29**, 267 (1908); wir geben im experimentellen Teil eine Darstellungsvorschrift, nach welcher an Stelle von Methyljodid Dimethylsulfat verwendet werden kann.

aus Racemat und aktiver Säure und hat wesentlich dazu beigetragen, daß die ziemlich schwierige Isolierung der d-Hexamethoxy-diphensäure aus den Hydrolysaten der methylierten Gerbstoffe[1]) gelungen ist.

Die spez. Drehung der l-Hexamethoxy-diphensäure in abs. Äthanol beträgt $-25{,}9 \pm 1^0$. Es zeigt sich also, daß die aus den Gerbstoffen gewonnene Säure mit $+25{,}8^0$ die reine d-Form ist. Das Diamid der l-Säure schmilzt bei 189—190° und dreht bemerkenswerter Weise $+103^0$ (abs. Äthanol); auch das Diamid der d-Säure wurde rein mit einer Drehung von $-102{,}7^0$ erhalten. Das Diamid der d,l-Säure schmilzt bei 225° und ist wiederum wesentlich schwerer löslich (in Methanol oder Wasser) als die optisch aktiven Formen. Der Dimethylester der d-Säure ist ein Öl und besitzt die spez. Drehung von $+37{,}0^0$.

Bei Zimmertemperatur ändern die Lösungen der l- oder d-Hexamethoxy-diphensäure in Äthanol, Eisessig oder n/10-Natronlauge ihre Drehungen innerhalb zweier Tage nicht. In der nachstehenden Tabelle sind die optischen Daten und die Halbwertszeiten der Racemisierung der Hexamethoxy-diphensäure denen der Dimethoxy-diphensäure[3]) gegenübergestellt.

		$[\alpha]_D^{20}$			Halbwertszeit der Racemisierung	
		abs. Äthanol	n/10-NaOH	Eisessig	sied. n/10-NaOH	sied. Eisessig
I	l-2,3,4,2',3',4'-Hexamethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6'	$-25{,}9^0$	$-126{,}7^0$	$-58{,}2^0$	$14^h45'$ (bei 100°)	158'
II	l-2,2'-Dimethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6'	$-135{,}5^0$	-269^0	$-168{,}5^0$	$7^h50'$	78'
III	I-Diamid	$+103^0$				
IV	II-Diamid	$-54{,}8^0$ (Methanol)				
V	I-Dimethylester	$-37{,}0^0$				
VI	II-Dimethylester	-139^0 (Methanol)				

Die Racemisierung der Hexamethoxy-diphensäure in der Hitze erfolgt also weniger leicht als die der Dimethoxy-verbindung.

Aus dem Vergleich der Racemisierungsgeschwindigkeiten der Hexamethoxy-diphensäure in n/10-NaOH bei 81 und 100° ergibt sich der Temperaturkoeffizient der Reaktionsgeschwindigkeit der Racemisierung zu 3,20 und hieraus eine Aktivierungswärme von 25000 cal. R. Kuhn und O. Albrecht hatten für 2,4'-Dinitro-diphenyl-dicarbonsäure-6,6' eine Aktivierungswärme von 26000 cal gefunden[5]). Ähnlich wie die von A. Lüttringhaus und H. Gralheer[6]) untersuchten Ansa-Verbindungen zeigt Hexamethoxy-diphensäure anomale Rotationsdispersion. Wir werden auf diese Erscheinung in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung unserer Arbeiten zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

I. d,l-Hexamethoxy-diphensäure

20 g rohe Tetramethyl-ellagsäure[4]) werden in einer Lösung von 20 g NaOH in 100 ccm Wasser auf dem Wasserbad in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen werden 45 g (1,5-facher Überschuß) Dimethylsulfat in 2 Portionen zugegeben. Darauf wird die dunkel gefärbte Lösung 1 Stunde unter Rückflußkühlung gekocht. Zur Verseifung des entstandenen Esters (der oben schwimmt) werden nochmals 5 g NaOH in 35 ccm Wasser zugefügt und weitere 2 Stunden im Sieden gehalten. Aus der erkalteten Lösung wird durch Zusatz von verd. Salzsäure die rohe Hexamethoxy-diphensäure als braungelbes, kristallisiertes Produkt vom Schmp. 233° ausgefällt. Ausbeute 23 g (96% d. Th.). Um die Säure ganz rein zu erhalten, ist häufiges Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (1:1) unter Zusatz von Aktivkohle, schließlich aus Äthanol allein erforderlich. Ist die Rohsäure sehr stark verunreinigt, so empfiehlt es sich, sie mit Essigester auszukochen, der in der Wärme bevorzugt die gefärbten Verunreinigungen löst. Die reine Säure zeigt den von Herzig und Pollak[4]) angegebenen Schmp. von 240°.

II. Trennung mittels Chinidin

a) *Di-chinidin-salz der l-Hexamethoxy-diphensäure*

5,11 g Hexamethoxy-diphensäure und 7,85 g Chinidin[7]) (2 Äquivalente) werden in 250 ccm 50-proc. wäßrigem Äthanol auf dem Wasserbad erwärmt. Beide Substanzen gehen dabei in Lösung. Beim Stehenlassen in der Kälte kristallisieren 5,14 g (40% der Gesamtmenge) Salz der l-Säure aus. Das Salz ändert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol oder Aceton/Wasser seinen Schmp. und die Drehung nicht mehr. Es kristallisiert aus Äthanol in farblosen, flachen, prismatischen Kristallen, die wie feine Blättchen aussehen, und schmilzt bei 198—199°[8]). In Chloroform löst es sich schon in der Kälte, in

[5]) A. **455**, 272 (1927).

[6]) A. **557**, 112 (1947).

[7]) Der Firma Knoll AG und besonders Herrn Direktor Dr. K. Kraft sind wir für die freundliche Überlassung einer größeren Menge Chinidins sehr zu Dank verpflichtet.

[8]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Methanol, Äthanol, Benzol, Aceton und Dioxan in der Wärme leicht. In Tetrachlorkohlenstoff und Essigester ist es schwer löslich, in Äther nahezu unlöslich und in Wasser unlöslich. Es kristallisiert mit 4 Molen Wasser, die auch beim Erhitzen i. V. auf 120° nicht vollständig abgegeben werden; bei höherer Temperatur wird die Substanz braun. Zur Analyse und Bestimmung der Drehung wurde die lufttrockene Substanz verwandt.

$C_{20}H_{22}O_{10} \cdot 2\,C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 4\,H_2O$ (1142,6)

Ber. C 63,07 H 6,83 8 OCH_3 21,71 N 4,90 H_2O 6,31
Gef. » 63,08[9]), 62,94[10]) » 7,17, 7,21 » 21,70 » 5,06 » 7,00[11])

$[\alpha]_D^{20} = +112{,}5 \pm 2°$ (abs. Methanol, c = 1).

Die Mutterlauge der 1. Kristallisation ergab beim Einengen i. V. noch eine geringe weitere kristallisierte Abscheidung, führte aber in der Hauptmenge zu einem amorphen, in verd. Alkohol oder Aceton leicht löslichen Produkt, das bei 90° zu sintern begann und bei 120° unter Blasenbildung geschmolzen war.

b) *l-Hexamethoxy-diphensäure*

1,3 g des Salzes vom Schmp. 198—199° werden mit 20 ccm einer eiskalten, 5-proc. Natronlauge in einer Reibschale verrieben und zur Entfernung des Alkaloids 5-mal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Darauf wird die wäßrige Lösung unter Eiskühlung tropfenweise mit gekühlter 20-proc. Salzsäure angesäuert. Die Diphensäure scheidet sich zunächst als weiße, klebrige Masse aus, die beim Reiben mit dem Glasstab leicht kristallisiert. Ausbeute 0,40 g (83% d. Th.). Die Säure ist sofort praktisch rein und ändert durch zweimaliges Umkristallisieren weder Schmp. noch Drehung. Zum Umkristallisieren wird eine kalt gesättigte Lösung in abs. Äther tropfenweise (sehr langsam) mit tiefsiedendem Petroläther versetzt.

l-Hexamethoxy-diphensäure bildet farblose, derbe Prismen, die bei 161° klar schmelzen, bei langsamem weiterem Erhitzen zwischen 210 und 220° wieder fest werden und bei 240° zum zweiten Male scharf schmelzen. Die Löslichkeit der l-Säure in verschiedenen Lösungsmitteln ist in der nachstehenden Tabelle der Löslichkeit der d,l-Verbindung gegenübergestellt.

Lösungsmittel	d,l-Hexamethoxy-diphensäure	l-Hexamethoxy-diphensäure
Äther	schwer löslich	z. l. l. (15 mg/ccm bei 20°)
Wasser	schwer löslich	z. schw. lösl., geeignet z. Umkristallisieren
Benzol	schwer löslich	l. lösl. in d. Kälte
Eisessig	l. lösl. i. d. Hitze, krist. auf Zusatz von Wasser	l. lösl. in d. Kälte
Aceton	l. lösl. i. d. Hitze	l. lösl. in d. Kälte
Dioxan	l. lösl. i. d. Hitze	l. lösl. i. d. Kälte
Äthanol	l. lösl. i. d. Hitze (mehr als 1-proc. Lösg. i. d. Hitze)	l. lösl. i. d. Kälte (mehr als 1-proc. Lösg. i. d. Kälte)

[9]) Unter Zusatz von V_2O_5 verbrannt, da die Subst. schwer verbrennt.
[10]) Unter Zusatz von $PbCrO_4$ verbrannt.
[11]) Nach K. Fischer, Angew. Chem. **48**, 394 (1935).

Durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther haben wir mitunter Präparate erhalten, die sich weder im Schmp., noch in der Drehung in n/10-NaOH, noch im mikroskopischen Aussehen, noch in den Analysenwerten von der gewöhnlichen Form unterscheiden, aber in Äthanol nun schwerer löslich sind. Bei 20° bilden sie nur eine ½-proc. Lösung in Äthanol, in der Hitze nur schwer 1-proc. Lösungen, aus denen beim Abkühlen — im Gegensatz zur leichter löslichen Form und selbst zur racemischen Säure — wieder ein Teil der Substanz auskristallisiert. Auf Animpfen mit der schwerer löslichen Form, oder bei längerem Stehen manchmal auch ohne Animpfen, kristallisiert aus alkoholischen Lösungen der leichter löslichen Form ein Teil der Substanz als schwerer lösliche Verbindung aus. Wird die in Äthanol schwerer lösliche Form aus Äther/Petroläther umkristallisiert, so kann wieder die in Alkohol leichter lösliche Form erhalten werden. Ein Löslichkeitsunterschied der beiden Formen in Äther war nicht festzustellen. Wenn es sich um 2 verschiedene Modifikationen handelt, von denen verschiedene Schmelzpunkte zu erwarten wären, muß man annehmen, daß die höher schmelzende vor Erreichen von 161° in die tiefer schmelzende umgewandelt wird. Dies scheint in der Tat der Fall zu sein.

Je 20 mg beider Formen wurden 15 Sek. lang in ein auf 160° erhitztes Glycerinbad getaucht, dann rasch auf 20° abgekühlt. Nun lösten sich beide Proben leicht in 2 ccm Äthanol. Die Drehung der Präparate hatte sich in dieser Zeit nicht außerhalb der Fehlergrenze verändert. Eine Racemisierung war übrigens auch deshalb nicht zu erwarten gewesen, weil d- oder l-Hexamethoxy-diphensäure bei Wiederholung der Schmelzpunktsnahme, wenn man sie nur auf 161° erhitzt hat, noch scharf bei dieser Temperatur schmelzen. Indessen konnten wir bei der mikroskopischen Beobachtung des Erhitzens beider Formen bis zum Schmelzen keine Veränderung an den Kristallen wahrnehmen.

Zur Analyse und Drehung wurde 3 Stunden bei 55° und 16 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{22}O_{10}$ (422,2)	Ber.	C 56,89	H 5,21	6 OCH_3 44,06
	Gef.	» 57,15	» 5,38	» 43,86

$[\alpha]_D^{20} = -25{,}7 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 1,0).

$[\alpha]_D^{20} = -125{,}1 \pm 2°$ (n/10-NaOH, c = 1,0).

c) *d-Hexamethoxy-diphensäure*

Die Darstellung der d-Hexamethoxy-diphensäure aus dem rohen, nicht gereinigten Chinidinsalz der d-Säure gelingt deshalb, weil die racemische Säure in Äther sehr viel schwerer löslich ist als die aktive, aber sie führt nicht zur völlig reinen d-Form.

220 mg des amorphen Chinidin-salzes, das beim Eindunsten der letzten Fraktion aus dem Filtrat des Chinidin-salzes der l-Säure anfiel, wurden, wie unter b) angegeben, zerlegt. Die rohe Hexamethoxy-diphensäure (110 mg) wurde mit 7 ccm abs. Äther digeriert; dabei blieben 40 mg d,l-Säure vom Schmp. 240° ungelöst. Das Filtrat wurde mit etwa 20 ccm tiefsiedendem Petroläther gefällt. Die erhaltene d-Hexamethoxy-diphensäure schmolz klar bei 161°, wurde zwischen 210 und 220° wieder fest und schmolz erneut scharf bei 240°.

$C_{20}H_{22}O_{10}$ (422,2)	Ber.	C 56,89	H 5,21	6 OCH_3 44,06
	Gef.	» 57,12	» 5,56	» 44,11

$[\alpha]_D^{20} = +23{,}8 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 0,9).

III. Trennung mittels Strychnin

Bei dieser Trennung verfuhren wir anders als bei derjenigen mit Chinidin. Nachdem Vorversuche ergeben hatten, daß Hexamethoxy-diphensäure ein kristallisiertes Mono-strychninsalz liefert, setzten wir die Säure mit der halben Strychninmenge um, die zur Bildung des Mono-strychnin-salzes erforderlich gewesen wäre. Dadurch erhielten wir sofort reines Mono-strychnin-salz der l-Hexamethoxy-diphensäure. Aus der Mutterlauge kristallisierte nahezu reine d-Hexamethoxy-diphensäure aus, und schließlich wurde nach dem Einengen der Mutterlauge hiervon wieder eine strychninhaltige Fraktion gewonnen, die sowohl racemische, als auch d-Säure enthielt.

10 g Hexamethoxy-diphensäure wurden in 100 ccm abs. Äthanol in der Hitze gelöst und die heiße Lösung von 4 g Strychnin in 300 ccm abs. Äthanol zugefügt. Über Nacht schieden sich 8,4 g teils schwalbenschwanzförmige, teils prismatische Kristalle (A) ab. Nach dem Abfiltrieren bildete sich im Verlauf von 24 Stunden eine weitere Abscheidung prismatischer Kristalle (B, 2,9 g). Nach dem Einengen der Mutterlauge auf 30 ccm wurde eine dritte Kristallfraktion (C, 3,7 g) isoliert.

a) *Mono-strychnin-salz der l-Hexamethoxy-diphensäure*

Selbst zweimaliges Umkristallisieren der Fraktion A aus 1000, dann 800 ccm abs. Äthanol (Ausbeute 6,3 g) veränderte weder Schmp. noch Drehung der Substanz. Das Salz bildet farblose, derbe Kristalle, die bei 165° zu sintern beginnen und bei 173° unter Blasenbildung schmelzen. Es ist löslich in Methanol, Chloroform (> 10 mg/ccm), Dioxan und Benzol, schwerer in Aceton und unlöslich in Wasser und Äther. Äthanol löst in der Hitze 1%, in der Kälte 0,1%. Das Salz kristallisiert mit 1 Mol Äthanol, welches auch bei 120° in der Pistole nicht vollständig abgegeben wird, während bei längerem Erhitzen auf 140° Zersetzung eintritt. Deshalb wurde das Salz in lufttrockenem Zustand zur Analyse und Drehung verwendet.

$C_{20}H_{22}O_{10} \cdot C_{21}H_{22}O_2N_2 \cdot C_2H_5OH$ (802,4)

Ber. C 64,36 H 6,23 N 3,49 6 OCH_3 23,19
Gef. » 64,48[10]) » 6,28 » 3,61 » 22,70 (Der für 1 OC_2H_5 ber. Verbrauch an n/50-Thiosulfat ist abgezogen)

$[\alpha]_D^{20} = -20{,}7 \pm 2°$ (Chloroform, c = 0,75).

b) *l-Hexamethoxy-diphensäure*

Die Zerlegung des Strychninsalzes wurde ebenso durchgeführt wie die des Chinidinsalzes (II,b) und ergab aus 5,6 g Salz 2,8 g l-Hexamethoxy-diphensäure. Durch Ausäthern der angesäuerten, wäßrigen Lösung wurden noch weitere 50 mg erhalten. Die Säure wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert und zeigte in bezug auf Schmp. und Löslichkeit dasselbe Verhalten, wie die aus dem Chinidinsalz gewonnene Säure. Die Zerlegung des Strychninsalzes mit Schwefelsäure führte zum gleichen Ergebnis.

$[\alpha]_D^{20} = -25{,}9 \pm 2°$ (abs. Äthanol, c = 0,9)

$[\alpha]_D^{20} = -126{,}7 \pm 1°$ (n/10-NaOH, c = 0,9)

$[\alpha]_D^{20} = -58{,}2 \pm 1°$ (Eisessig, c = 1,0)

c) *d-Hexamethoxy-diphensäure*

Der Kristallniederschlag B, der sich in der Mutterlauge des Strychninsalzes der l-Hexamethoxy-diphensäure abgeschieden hatte (2,9 g), löste sich klar in Natronlauge und ergab mit Kaliumchromat und Schwefelsäure keine positive

Reaktion auf Strychnin[12]). Trotzdem wurde die Substanz in Natronlauge gelöst und einigemale mit Chloroform ausgeschüttelt, dann bei 0° mit 20-proc. Salzsäure gefällt. Der anfangs syrupöse Niederschlag kristallisierte beim Anreiben. Die Ausbeute betrug 2,28 g Säure, die bei 161° schmolz, bei 210—220° wieder fest wurde und erneut bei 240° schmolz. Schmp. und Drehung änderten sich beim Umkristallisieren aus Äther/Petroläther nicht.

$[\alpha]_D^{20} = +119{,}2 \pm 2°$ (n/10-NaOH, c = 1,0)

Das Kristallisat C (3,7 g) zeigte eine positive Reaktion auf Strychnin[12]). Es wurde wie Substanz A zerlegt und gab 2,42 g rohe Hexamethoxy-diphensäure, die weniger scharf und nur teilweise bei etwa 160° schmolz, und deren Drehung erkennen ließ, daß ein Gemisch von Racemat und d-Säure vorlag.

$[\alpha]_D^{20} = +70{,}2 \pm 2°$ (n/10-NaOH, c = 0,9).

IV. Hexamethoxy-diphensäure-diamid

a) *d,l-Verbindung.* 200 mg d,l-Hexamethoxy-diphensäure wurden in einem Absaugröhrchen vorsichtig mit 1 ccm Thionylchlorid übergossen und verkorkt 2 Stunden aufbewahrt. Darauf wurde das überschüssige Thionylchlorid i. V. vollständig abgezogen und 5 ccm 30-proc. wäßriges Ammoniak zugefügt. Nach Stehen über Nacht war das Diamid kristallisiert, wurde abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Rohkristallisat schmolz bei 222°; durch Umkristallisieren aus Methanol wurde der konstante Schmp. von 225° erreicht. Das Diamid bildet farblose, derbe Kristalle, die in Wasser und Äther unlöslich, in Aceton und Benzol schwer und in Methanol, Äthanol und Chloroform etwas leichter löslich sind.

$C_{20}H_{24}O_8N_2$ (420,2) Ber. N 6,66 Gef. 7,00

b) *l- und d-Hexamethoxy-diphensäure-diamid.* 200 mg der l-Säure wurden ebenso in das Diamid übergeführt mit dem Unterschied, daß eisgekühlte Ammoniaklösung verwendet wurde. Die Ausbeute betrug 100 mg Diamid vom Schmp. 189—190°. Das Diamid der l-Säure bildet aus Wasser derbe Prismen, die in Äther unlöslich, in Wasser und Chloroform, aus denen sie umkristallisiert werden können, beträchtlich löslich sind und sich in Aceton, Methanol, Äthanol und Benzol recht leicht lösen.

$C_{20}H_{24}O_8N_2$ (420,2)	Ber.	C 57,16	H 5,71	N 6,66
	Gef.	» 57,11	» 5,65	» 6,90

$[\alpha]_D^{20} = +103{,}0 \pm 2°$ (abs. Äthanol, c = 0,8)

Das *Diamid der d-Säure* wurde ebenfalls dargestellt aus der unter III, c beschriebenen nicht ganz reinen d-Säure. Schmp. 189—190°.

$[\alpha]_D^{20} = -102{,}7 \pm 2°$ (abs. Äthanol)

V. d- und l-Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester

200 mg d-Hexamethoxy-diphensäure (Präparat III, c) wurden bei 0° in 15 ccm Äther mit ätherischer Diazomethan-lösung behandelt. Nach 1 Stunde wurde i. V. zur Trockene gedampft und der Rückstand zuerst im Vakuum-Exsiccator, dann 3 Stunden bei 55° und 5 mm über P_2O_5 getrocknet, wobei keine Änderung der Drehung erfolgte. — Der Ester ist ein farbloses Öl, das bis jetzt

[12]) E. Abderhalden, Handbuch d. biol. Arbeitsmeth. Berlin und Wien 1920, Abt. I, 9, S. 22.

nicht kristallisierte. Er löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester und Äther und kann aus seiner Lösung in Aceton oder Essigester durch Petroläther (syrupös) gefällt werden.

$C_{22}H_{26}O_{10}$ (450,2) Ber. 8 OCH_3 55,11 Gef. 54,68

$[\alpha]_D^{20} = +37{,}0 \pm 2°$ (abs. Äthanol, c = 1,0)

Der Ester der l-Säure wurde ebenso dargestellt.

$[\alpha]_D^{20} = -34{,}5 \pm 2°$ (abs. Äthanol, c = 1,5)

VI. Racemisierungsversuche

a) *In siedendem Eisessig.* 127,4 mg l-Hexamethoxy-diphensäure wurden in Eisessig zu 10 ccm gelöst und die Lösung im Ölbad (130—140°) unter Rückfluß gekocht. Von Zeit zu Zeit wurde durch Eintauchen in Eis unterbrochen, eine Probe entnommen und im 1 dm-Rohr bei 20° polarimetriert. Das Reaktionsgefäß wurde dann wieder ins Ölbad getaucht und als Beginn für die Zeitrechnung der Wiederbeginn des Siedens genommen, das nach weniger als einer Minute einsetzte.

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw.konst. $k = 1/t \cdot \lg \alpha_0/\alpha_t$	Mittelwert d. Rac. G. K.
0	—0,71	—	
30	—0,62	0,001 96	
61	—0,54	0,001 95	
91	—0,48	0,001 87	
150	—0,39	0,001 73	0,001 9
180	—0,34	0,001 78	
240	—0,26	0,001 82	
301	—0,18	0,001 98	

Halbwertszeit $T_h = 1/k \cdot \lg 2 = \frac{0{,}30103}{0{,}0019} = 158{,}4' = 158'24''$.

b) *In Natronlauge bei 100°.* 199,1 mg l-Hexamethoxy-diphensäure wurden in n/10-Natronlauge zu 25 ccm gelöst und die Lösung gleichmäßig auf 12 Ampullen verteilt eingeschmolzen. 6 Ampullen wurden in siedendes Wasser eingehängt. Von Zeit zu Zeit wurde eine Ampulle entnommen, rasch auf 20° abgekühlt und der Inhalt im 1 dm-Rohr bei 20° polarimetriert. Die Lösungen der beiden zuerst geöffneten Ampullen wurden wieder eingeschmolzen, erneut in das Heizbad gehängt und unter Abrechnung der Kühlzeit für weitere Versuche verwendet.

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw. konst. $k = 1/t \cdot \lg \alpha_0/\alpha_t$	Mittelwert d. Rac. G. K.
0	—1,00	—	
169	—0,87	0,000 358	
315	—0,78	0,000 343	
524	—0,66	0,000 345	
765	—0,55	0,000 339	0,000 34
1022	—0,48	0,000 312	
1292	—0,38	0,000 325	
1622	—0,27	0,000 351	

Halbwertszeit $T_h = 1/k \cdot \lg 2 = \frac{0{,}30103}{0{,}00034} = 885{,}4' = 14^h45'$.

c) *In Natronlauge bei 81°.* Der Rest der Ampullen des vorigen Versuchs wurde in siedendes Benzol gehängt, dessen Siedepunkt infolge gelösten Kautschuks 81° betrug. Im übrigen wurde wie unter c) verfahren.

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw. konst. $k = 1/t \cdot \lg \alpha_0/\alpha_t$	Mittelwert d. Rac. G. K.
0	—1,00	—	
361	—0,96	0,000 049	
1192	—0,86	0,000 055	
2752	—0,70	0,000 056	
4075	—0,59	0,000 056	0,000 056
5507	—0,49	0,000 056	
6955	—0,40	0,000 057	
8308	—0,35	0,000 055	

Nach weiteren 30 Stunden im Trockenschrank bei 120° war die Drehung auf 0,00° abgefallen. Die mit Salzsäure abgeschiedene Diphensäure schmolz bei 240°.

$$\text{Halbwertszeit } T_h = 1/k \cdot \lg 2 = \frac{0{,}30103}{0{,}000056} = 5375{,}5' = 89^h35'.$$

Aus den Versuchen b) und c) errechnet sich der Temperaturkoeffizient der Racemisierung

$$\frac{k_t + 10}{k_t} = \frac{0{,}00034 \cdot 10}{0{,}000056 \cdot 19} = 3{,}20$$

und nach Arrhenius die Aktivierungswärme der Racemisierung

$$A = \frac{(\log k_2 - \log k_1)\, R T_1 T_2}{0{,}4343\,(T_2 - T_1)}\ \text{cal} =$$

$$= \frac{(0{,}53148 - 4 - 0{,}74819 + 5)\, 2 \cdot 354 \cdot 373}{0{,}4343 \cdot 19} = 25068\ \text{cal}.$$

d) *In der Schmelze.* 17,81 mg d-Hexamethoxy-diphensäure (Präparat III, c) wurden im 2 ccm-Meßkölbchen im Paraffinbad langsam erhitzt. Die Substanz schmolz bei 161°, erstarrte wieder bei 210° und wurde noch bis 220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Äthanol zu 2 ccm gelöst und polarimetriert. Es war keine Drehung mehr festzustellen.

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen und verwandten Verbindungen, XII[1]): Tetrachlorcyclohexan vom Schmelzpunkt 174°

Von *Randolph Riemschneider*

(Aus dem Chemischen Institut der Freien Universität Berlin-Dahlem)

(Eingegangen am 13. Februar 1952)

Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 174° (I) entsteht als Hauptprodukt bei der Chlorierung von Cyclohexan (II). Obwohl I vor mehr als 40 Jahren zum ersten Male dargestellt worden ist, ist sein reaktives Verhalten bislang kaum der Gegenstand von Untersuchungen gewesen[2]). *Chemische* Versuche zum Beweis der Stellung der vier Chloratome von I und seiner Konfiguration wurden auch von O. Hassel und E. W. Lund[3]), die sich 1949 mit dieser Verbindung beschäftigt und ihr auf Grund *physikalisch-chemischer* Untersuchungen die Konfiguration eines 1,2,4,5-Isomeren zugeschrieben haben, nicht bekanntgegeben. Die Ergebnisse der eigenen Versuche zur Bestimmung der Konstitution und Konfiguration von I seien in vorliegender Arbeit mitgeteilt.

I. Das reaktive Verhalten des Tetrachlorcyclohexans vom Schmp. 174° (I)

Alkalieinwirkung. Durch Erhitzen mit n/1-äthylalkoholischer Kalilauge am Rückfluß läßt sich I unter Abspaltung von 3 Mol HCl in Chlorbenzol[4]) überführen. I besitzt eine beträchtliche Stabilität gegenüber Alkalien; im Gegensatz zu dem verhältnismäßig alkalistabilen[5]) α-1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan vom Schmp. 146° (V) wird I von einer 0,2 n-alkoholischen Kalilauge bei 0° praktisch nicht angegriffen. Auch gegenüber l-Brucin in siedendem Aceton erwies sich I als völlig stabil (Dauer des Erhitzens im offenen Gefäß: 8 Stunden).

Zinkstaubbehandlung. Bei 8-stündigem Kochen von I mit überschüssigem Zinkstaub in Methanol blieb die Hauptmenge der Substanz unverändert; durch sorgfältige Aufarbeitung konnte aus dem

[1]) Mitt. XI, Angew. **64**, 30 (1952); Mitt. X, Mh. Chem. **83**, H. 1 (1952); Mitt. IV bis IX, Z. Naturforschg. **6b**, 48, 339, 410, 413 (1951); **7b**, 125 (1952).

[2]) Eigene Versuche in Mitt. II, Z. Naturforschg. **5b**, 246 (1950), Mitt. X, XI[1]) und im 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie" **1949**, S. 752.

[3]) Acta Cristallographica **2**, 309 (1949).

[4]) P. Sabatier und A. Mailhe (Compt. rend. **137**, 240 [1903]) haben Chlorbenzol aus I durch Erhitzen mit Alkali im Bombenrohr erhalten.

[5]) Mitt. III, Z. Naturforschg. **5b**, 307, Abb. 1 (1950).

Reaktionsprodukt in geringer Menge Dichlor-cyclohexen vom Schmp. 43—44° (IV) isoliert werden. Steigerung der Reaktionstemperatur — Verwendung von Propylalkohol statt Methanol —

$$C_6H_8Cl_4\ (I) \quad C_6H_6Cl_2\ (IV) \quad C_6H_8\ (III)$$

führte zur Abspaltung sämtlicher 4 Chloratome aus I. Bei Verkürzung der Reakionszeit auf 3 Stunden erhielten wir aus 50 g I und 150 g Zinkstaub in siedendem Propanol 2,5 g IV und 6 g Cyclohexadien (III). Sowohl aus III als auch aus IV konnte durch Chlorierung in Tetrachlorkohlenstoff unter Kühlung I zurückerhalten werden. In Übereinstimmung mit diesen Versuchen entsteht III auch bei der Zinkstaubbehandlung von IV; III wurde in diesem Falle nicht isoliert, sondern durch Bromierung zum Tetrabromcyclohexan vom Schmp. 185° (VI) identifiziert. Mit Alkali reagiert IV unter Abspaltung von 2 Mol HCl unter Bildung von Benzol. Bromierung von IV führt zu einem Dibrom-dichlor-cyclohexan vom Schmp. 173° (VII), das bei Behandlung mit alkoholischer Kalilauge in Chlorbenzol übergeht.

Chlorierung. Von den weiteren Umsetzungen, die mit I angestellt wurden, sind für vorliegende Arbeit die Chlorierungsversuche von Interesse: In keinem Falle konnte in einem Chlorierungsprodukt α-1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e4ep5e V nachgewiesen oder daraus abgetrennt werden[6]). Bei intensiver Chlorierung von I entsteht u. a. das bei 95° schmelzende 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2ep3c4ep5e6e VIII (das wir auch durch Chlorierung von II, V, 1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e-3e4ep5e6e IX, p-Dichlorbenzol und 1,2,4-Trichlor-benzol erhalten haben[1]). Daß nur VIII, nicht aber auch das bei 260° schmelzende schwerlösliche IX aus den Chlorierungsprodukten von I abgetrennt werden kann, ist ein indirekter Beweis dafür, daß V bei der Chlorierung von I nicht gebildet wird.

II. Die Konstitution des Tetrachlorcyclohexans vom Schmp. 174° (I)

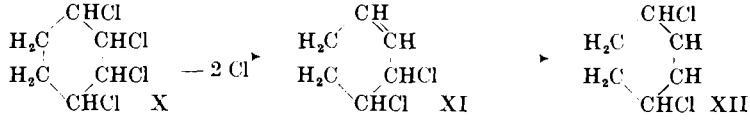
Auf Grund der Tatsache, daß bei der Einwirkung von Alkali auf I Chlorbenzol entsteht, läßt sich — wenn keine Umlagerung stattgefunden hat — die Zahl der theoretisch möglichen stellungsisomeren Tetrachlorcyclohexane von 12 auf 7 reduzieren (Tab. 1, Nr. 1—7). Bestätigt und weiter eingeschränkt wird die Zahl der zunächst für I in Betracht zu ziehenden Stellungsisomeren dadurch,

[6]) l. c. Fußnote 2 und unveröffentlichte Versuche. — Konfigurationsbestimmung von V, Z. Naturforschg. **6b**, 48, 339 (1951).

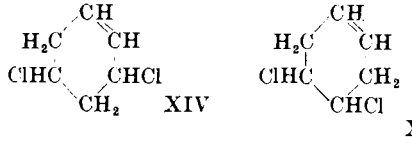
daß I beim Erhitzen mit Zinkstaub unter Cl-Abspaltung reagiert und daß unter den geeigneten Bedingungen sämtliche vier Cl-Atome aus I abgespalten werden können. Alle Tetrachlorcyclohexane mit CCl_2-Gruppen sowie die 1,2,3,5-Isomeren scheiden damit aus (Tab. 1, Nr. 3—12), da nur 1,2,4,5- und 1,2,3,4-Tetrachlorcyclohexane bei der Zinkstaubbehandlung in Kohlenwasserstoffe (Cyclohexadiene) übergehen können. Da die aus I erhaltenen III und IV bei der Chlorierung weitgehend I zurückbilden, kommt die Möglichkeit einer Umlagerung bei der Zinkstaubbehandlung kaum in Betracht. IV ist Zwischenprodukt bei der Bildung von III aus I, da III auch aus IV entsteht. Dieses Ergebnis spricht bereits *gegen* die Identität von I mit einem der 1,2,3,4-Isomeren: Ein 1,2,3,4-Tetrachlor-cyclohexan (X) geeigneter Konfiguration könnte — in Analogie zu den entsprechenden Bromverbindungen — mit Zinkstaub zunächst unter Bildung von 3,4-Dichlor-cyclohexen-(1) (XI) reagieren, das sich unter den gewählten Versuchsbedingungen zum stabilen 3,6-Dichlor-cyclohexen-(1) (XII) isomerisiert; aus XII

Tab. 1. Die theoretisch möglichen stellungsisomeren Tetrachlor-cyclohexane*)

Nr.	Cl in Stellung
1	1. 2. 4. 5
2	1. 2. 3. 4
3	1. 2. 3. 5
4	1. 1. 2. 4
5	1. 1. 2. 5
6	1. 1. 3. 4
7	1. 1. 3. 5
8	1. 1. 2. 3
9	1. 1. 2. 6
10	1. 1. 2. 2
11	1. 1. 3. 3
12	1. 1. 4. 4

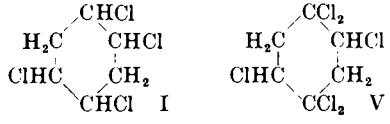


ließe sich dann durch Chlorierung nicht vorwiegend oder ausschließlich das ursprüngliche Tetrachlorcyclohexan-Stereoisomere zurückerhalten, wie es für IV beobachtet worden ist. Die sichere Entscheidung der Frage, ob sich die Chloratome in I in 1,2,3,4- oder 1,2,4,5-Stellung befinden, war auf Grund des Verhaltens von IV



*) Von den unter Nr. 1 bis 9 aufgeführten Tetrachlorcyclohexanen sind je vier und mehr Stereoisomere möglich. Über die Konfigurationen der 1,2,4,5-Reihe vgl. Tab. 2 und 3.

gegenüber Alkali möglich. Nur die Dichlor-cyclohexene der Konstitutionen XII, XIV und XV könnten bei der Alkalibehandlung wie IV unter Bildung von Benzol reagieren. Von diesen scheidet das Isomere XIV von vornherein aus, da ja bereits das Verhalten von I gegenüber Zink die Identität von I mit einem (XIV-entsprechenden) 1,2,3,5-Tetrachlor-cyclohexan-Isomeren unmöglich machte. XII kommt ebenfalls nicht in Frage, da ein Dichlorcyclohexen dieser Konstitution — im Gegensatz zu IV — bei der Zinkstaubbehandlung nicht in einen Kohlenwasserstoff übergehen könnte. Auch die oben bereits erwähnte Rückbildung von I bei der Addition von Chlor an IV spricht gegen die Konstitution XII und damit gegen das



I V

Vorliegen eines 1,2,3,4-Tetrachlor-cyclohexans. IV kann demnach nur mit dem 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) der Formel XV identisch sein, *die Chloratome von I befinden sich in 1,2,4,5-Stellung.* Das durch Bromierung von IV (= XV) hergestellte VII ist ein 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan. Für die Zugehörigkeit von I zur Reihe der 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexane spricht ferner die Tatsache, daß auch V, das ebenfalls gut aus Chlorierungsprodukten von Cyclohexan abgetrennt werden kann, ein 1,2,4,5-Chlor-Substitutionsprodukt ist. Die Bildung von 1,2,4,5-Verbindungen scheint bei der Halogenierung von Cyclohexan bevorzugt zu sein. Wir prüfen z. Z., ob sich Monosubstitutionsprodukte von Cyclohexan, z. B. Chlorcyclohexan, Cyclohexanol, analog verhalten.

Bei dem aus I (und IV) hergestellten Kohlenwasserstoff III handelt es sich auf Grund dieser Ergebnisse sowie der Tatsache, daß III wieder in I verwandelt werden kann, vorwiegend oder ausschließlich um Cyclohexadien-(1,4) (III). Die leichte und quantitative Umwandelbarkeit von III in VI spricht ebenfalls dafür und liefert gleichzeitig einen weiteren Beweis für die 1,2,4,5-Stellung der Bromatome in VI; bei der Herstellung von VI aus III beobachteten wir keine Nebenprodukte. Um die Identität von III mit Cyclohexadien-(1,4) weiter zu sichern, haben wir Cyclohexadien-(1,3) (XVI) hergestellt und das Verhalten dieses Isomeren gegenüber Chlor und Brom untersucht: I entsteht bei der Chlorierung von XVI nicht, bei der Bromierung erhielten wir Tetrabrom-cyclohexan vom Schmp. 141° (XVII), das sich erst nach einigem Stehen im Eisschrank aus der Tetrachlorkohlenstofflösung abscheidet, während VI auf Zugabe von Brom zur III-Lösung sofort kristallin ausfiel. Über weitere durch Halogenierung von XVI erhaltene Produkte wird später berichtet werden.

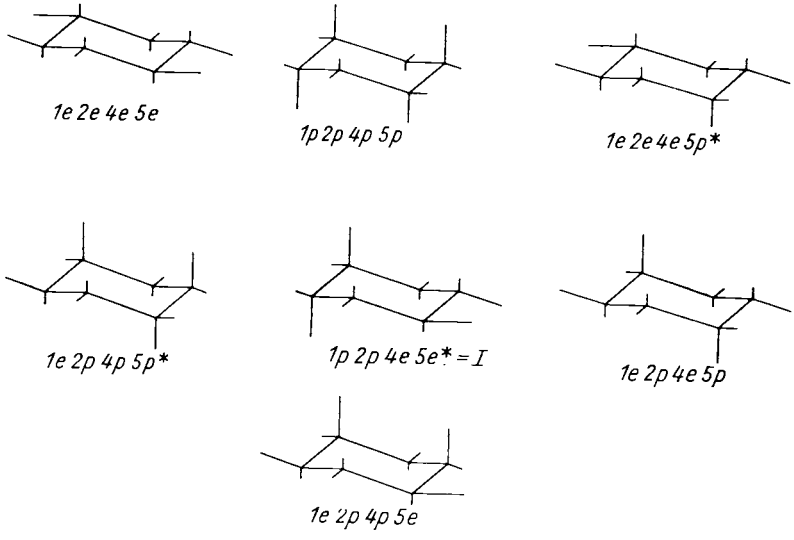
Die zur Konfigurationsbestimmung von XVII durchgeführte Weiterbromierung von XVII zum β-1,2,3,4,5,6-Hexabrom-cyclohexan der Konfiguration 1e 2e 3e 4e 5e 6e (XIX) wird später (S. 103) kurz diskutiert.

III. Die Konfiguration des 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexans vom Schmp. 174° (I)

Nach der Theorie sind 10 Konfigurationen der 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexane möglich (sieben und drei Spiegelbilder). Von diesen haben wir für I die in Tab. 2 links aufgeführten fünf (stabilen) Formen zu diskutieren:

Tab. 2.

Die theoretisch möglichen Konfigurationen der 1.2.4.5-Tetrachlor-cyclohexane[d])			
	1e2e4e5e	←→	1p2p4p5p
	1e2e4e5p[a]	←→	1e2p4p5p[b]
	1p2p4e5e[c]		
	1e2p4e5p		
	1e2p4p5e		



[a] Spiegelbild dazu 1e2p4e5e; [b] Spiegelbild dazu 1p2p4e5p; [c] Spiegelbild dazu 1e2e4p5p.

[d]) Die räumlichen Modelle der 7 Formen sind nachstehend wiedergegeben. Die mit einem Sternchen (*) versehenen Konfigurationen besitzen keine Symmetrieebene.

Die Konfigurationen 1e 2e 4e 5e, 1e 2p 4e 5p und 1e 2p 4p 5e können ausgeschlossen werden, da bei der Zinkstaubbehandlung von I 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) (XV)[7]) entsteht, verschiedene Reaktionsfähigkeit der beiden CHCl—CHCl-Gruppen jedoch nur dann begünstigt ist, wenn die Chloratome in 1,2-Stellung eine andere Konfiguration besitzen als in 4,5-Stellung[7]). Zwischen Konfiguration 1p 2p 4e 5e und 1e 2e 4e 5p kann auf Grund der Zinkstaubeinwirkung nicht entschieden werden, bevor unsere quantitativen Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von Chloratompaaren in ee-, pp- bzw. ep-Stellung gegenüber Zink und anderen Metallen abgeschlossen sind. Gegen die Konfiguration 1e 2e 4e 5p (sowie die bereits ausgeschlossenen 1e 2e 4e 5e und 1e 2p 4e 5p) läßt sich die Beobachtung anführen, daß I bei der Chlorierung weder in α-1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep 2e 4ep 5e (V) noch in 1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep 2e 3e 4ep 5e 6e (IX) übergeht, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß I-Isomere der genannten Konfigurationen nicht unbedingt bei der Chlorierung in V oder IX übergehen müssen. Von den beiden I-Isomeren, die durch Chloreinwirkung keinesfalls in V oder IX übergeführt werden können, hatten wir auf Grund des Verhaltens von I gegenüber Zinkstaub die 1e 2p 4p 5e-Form bereits ausgeschieden, während sich gegen 1p 2p 4e 5e kein Einwand erheben läßt. Weiter gestützt wird das Vorliegen der 1p 2p 4e 5e-Konfiguration durch das Ergebnis der intensiven Chlorierung von I, wobei 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep 2ep 3e 4ep 5e 6e (VIII), nicht aber, wie bereits erwähnt, das hochschmelzende 1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep 2e 3e 4ep 5e 6e (IX) mitentsteht. Dieser Versuch ist gleichzeitig ein indirekter Beweis für die Abwesenheit von V in I-Chlorierungsprodukten. Sämtliche Überlegungen und Versuche sprechen ausschließlich für die 1p 2p 4e 5e-Konfiguration von I = *d,l-α-1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan der Konfiguration 1p 2p 4e 5e* [Spiegelbild: 1e 2e 4p 5p (Tab. 2)]. Eine Spaltung des I-Racemates durch Einwirkung von l-Brucin in siedendem Aceton oder Dioxan selbst in hohen Konzentrationen ist wegen der außerordentlichen Alkalistabilität von I nicht möglich (vgl. Abschnitt I; entsprechende Versuche mit I und Brucin oder anderen Basen im Einschlußrohr sind im Gange). Dagegen lieferte das aus I über III hergestellte Brom*analoge* von I, das 1,2,4,5-Tetrabrom-cyclohexan vom Schmp. 185° (VI), bei Behandlung mit akt. Base unter geeigneten Bedingungen ein optisch aktives Reaktionsprodukt. Dieser Versuch stellt eine weitere Bestätigung für die 1p 2p 4e 5e-Konfiguration von I dar, da die stabile, ebenfalls racemische 1e 2e 4e 5p-Konfiguration

[7]) Vgl. Mitt. X, Partielle Halogenabspaltung, Mh. Chem. **83**, H. 1 (1952).

(Tab. 2) für I (und VI) bereits auf Grund der Ergebnisse der Zinkstaubbehandlung und Chlorierung nicht mehr in Betracht kommt. VI ist also das d,l-α-1,2,4,5-Tetrabrom-cyclohexan.

Mit der Prüfung der Frage, ob Stereoisomere anderer Hexachlorcyclohexan-Reihen oder V-Isomere bei (milder) Chlorierung von I entstehen, beschäftigen wir uns seit 1948[1,2,8]). In Betracht kommen theoretisch außer 1,1,2,4,4,5-Isomeren: 1,2,3,4,5,6-, 1,1,2,2,4,5-, 1,1,3,3,4,6-, 1,1,2,3,4,5-, 1,1,2,3,5,6- bzw. 1,1,2,3,4,6-Hexachlor-cyclohexane bestimmter Konfigurationen. Die mit der 1p2p4e5e-Struktur von I in Übereinstimmung stehende Bildung von α-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan der Konfiguration 1p2p3e-4e5e6e (XVIII) oder dem XVIII entsprechenden 1,1,2,2,3,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2ep3e4e5e6e (XX) beobachteten wir bisher weder bei der Chlorierung von I unter milden oder starken Bedingungen noch bei Chlorierungen von Cyclohexan, bei denen ausfallendes I nicht abgetrennt worden ist[8]). Bei den zuletzt genannten Versuchen wären XVIII (und XX) wegen der großen Menge I, die weiterchloriert wurde, wohl kaum zu übersehen gewesen. Weitere Versuche in dieser Richtung halten wir jedoch für notwendig.

Die HCl-Abspaltung unter dem Einfluß von Alkali läßt sich ebenfalls zur Konfigurationsbestimmung von I heranziehen. Wichtig ist die Tatsache, daß I gegenüber Alkali stabiler als V ist. Eine ausführliche Diskussion dieser Frage wird in anderem Zusammenhang erfolgen (*cis*- und *trans*-Abspaltung von HCl).

Die in vorliegender Arbeit über die Konfiguration von I (und VI) mitgeteilten Ergebnisse unserer chemischen Versuche stehen im Einklang mit physikalisch-chemischen Messungen von E. Hetland, O. Hassel und E. W. Lund[9]).

Beschreibung der Versuche[10])

Gewinnung des Tetrachlorcyclohexans vom Schmp. 174° (I) aus Cyclohexan (II)[11]).

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler ($CaCl_2$- und Gasableitungsrohr), weitem Einleitungsrohr und Thermometer wurden 1150 g (benzolfreies) Cyclohexan bei 5 bis 10° unter Belichtung mit 200-Watt-Lampen chloriert, wobei das Reaktionsgefäß von außen mit Eis gekühlt wurde. Die Geschwindigkeit des trockenen Chlorstroms betrug etwa 2—3 Bl./Sek. Die erste Kristallabscheidung wurde nach 233 Stunden beobachtet, als das Gewicht des Chlorierungsproduktes 2580 g betrug. Nach weiterer 5-stündiger Chlorierung und Stehen

[8]) 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie" **1949**. S. 752.

[9]) Acta chem. Scand. **2**, 678 und **3**, 203 (1949).

[10]) Vers. 1—14 in Mitt. III und V, Z. Naturforschg. **5b**, 307 (1950); **6b**, 410 (1951). Vers. 15—17 (dort als 1—3 bezeichnet) in Mitt. VII, Z. Naturforschg. **6b**, 413 (1951). — Vers. 18—23 in vorliegender Arbeit.

[11]) Vgl. auch Mitt. II, Z. Naturforschg. **5b**, 246 (1950), Versuchsteil.

über Nacht wurde abgesaugt: 24 g I-Rohprodukt. Zur Gewinnung einer möglichst großen Menge von I chlorierten wir dann täglich 4—6 Stunden unter den angegebenen Bedingungen und filtrierten jeweils nach dem Stehen über Nacht das ausgefallene Rohprodukt ab, wobei in insgesamt 316 Stunden 512 g gewonnen werden konnten.

nach 233 Stunden	0 g I-Rohprodukt	nach 284 Stunden	384 g I-Rohprodukt
238	24	289	417
244	75	294	441
249	115	300	479
254	157	305	495
260	210	311	506
265	248	**316**	**512**
271	296	321	512
275	324	326	512
280	360		

Das Rohprodukt wurde mit ungefähr dem gleichen Volumen Methanol aufgeschlämmt und nach einiger Zeit abgesaugt. Durch Umkristallisation aus Methanol erhielten wir 290 g I vom Schmp. 174°. Tetrachlorkohlenstoff hat sich zum Umkristallisieren von I ebenfalls als geeignet erwiesen.

Über die Weiterbearbeitung der Mutterlauge wurde bereits in Mitt. XI[1]) berichtet (Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 110—111°).

Durch Erhöhung der Chlorierungsgeschwindigkeit unter intensiver Kühlung konnten wir in Parallelversuchen die Zeit bis zum Beginn der ersten Kristallabscheidung auf 130 Stunden herabsetzen. Die Abscheidung des I-Rohproduktes war nach insgesamt 220 Stunden beendet. Die tägliche Chlorierungsdauer betrug ebenfalls 5 Stunden.

Einwirkung von Alkali auf Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 174° (I)

In einem 100 ccm Rundkolben wurden ca. 100 mg I in 20 ccm n/1-äthylalkoholischer Kalilauge[12]) (f = 0,830) zwei Stunden am Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten mit Wasser versetzt und mit 0,5 n-HCl unter Verwendung von Methylrot als Indikator titriert.

Die Ergebnisse von drei Bestimmungen zeigt die folgende Zusammenstellung:

I mg	ccm 0,5n-HCl	mg HCl abgespalten ber.	mg HCl abgespalten gef.	Anz. der Mole HCl
104,0	27,8	51,3	51,7	3,0
116,5	27,6	57,6	55,8	2,9
101,0	27,9	49,8	49,9	3,0

Einwirkung von Zinkstaub auf Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 174° (I)

a) *in Methanol.* 15 g I und 35 g Zinkstaub wurden in 100 ccm Methanol 8 Stunden rückfließend erhitzt und noch heiß von überschüssigem Zinkstaub abfiltriert. Der nach reichlichem Wasserzusatz zum Filtrat ausgefallene und abgesaugte Niederschlag wurde zur Befreiung von Zinksalzen in Eisessig gelöst und durch Zugabe von viel Wasser wieder ausgefällt. Durch Umkristallisieren aus Heptan erhielten wir 10,5 g I zurück. Beim Abdunsten der Heptan-Mutterlauge

[12]) In Mitt. III, Z. Naturforschg. **5b**, 309 (1950) ist ein ähnlicher Versuch beschrieben worden (Vers. 1). Statt 20 ccm muß es dort auf Zeile 19 2,0 ccm heißen.

hinterblieben 0,7 g Kristalle vom Schmp. 40°, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 43—44° schmolzen. Es handelte sich um 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) (IV).

$C_6H_8Cl_2$ (151)	Ber.	C 47,7	H 5,30	Cl 47,0
	Gef.	» 47,6	» 4,84	» 46,7

b) *in Propanol.* 50 g I und 150 g Zinkstaub wurden in 200 ccm Propanol vom Sdp. 97° 3 Stunden rückfließend erhitzt und noch heiß abfiltriert. Beim Verdünnen des Filtrats mit viel Wasser schied sich ein gelbes Öl ab, das nach Trocknen mit $CaCl_2$ destilliert wurde. Zwischen 75 und 90° gingen ~ 50 g Öl über, das sich durch erneutes Waschen mit Wasser von restlichem Propanol befreien ließ. Bei Rektifikation erhielten wir 6 g Cyclohexadien vom Sdp. 80—85°. Der nach einiger Zeit erstarrte Destillationsrückstand schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 43—44°: 2,5 g IV. Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen IV 42—43°.

c) *in Isoamylalkohol.* Aus dem durch 3-stündiges Erhitzen von 5 g I, 15 g Zinkstaub und 50 ccm Isoamylalkohol vom Sdp. 128—132° erhaltenen Reaktionsprodukt konnten nach Filtrieren und Abdestillieren des Alkohols i. V. usw. keine definierten Verbindungen isoliert werden.

Nähere Angaben über die Methode der Behandlung von Halogenverbindungen mit Zink, Cadmium oder anderen Metallen in Alkoholen und anderen Lösungsmitteln werden an anderer Stelle gemacht werden. Anwendung eines Rührers, Verwendung möglichst wasserfreier Alkohole geeigneten Siedepunktes haben sich in vielen Fällen als vorteilhaft erwiesen. — Auch in Wasser können derartige Umsetzungen durchgeführt werden, Für quantitative Untersuchungen bietet das Arbeiten in Wasser gewisse Vorteile. Vgl. in diesem Zusammenhang die von uns beschriebene quantitative Bestimmung von 1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor- neben 1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexanen auf refraktometrischer Grundlage [Mitt. X[1]) und XIV, Anz. Schädlingskunde **25** (1952)].

Halogenierung des 4,5-Dichlor-cyclohexens-(1) (IV)

a) *Chlorierung.* 0,3 g IV wurden in 3 ccm CCl_4 gelöst und bei starkem Sonnenlicht mit einigen Tropfen einer gesättigten Lösung von Chlor in CCl_4 versetzt. Nachdem zu der nach wenigen Minuten entfärbten Reaktionslösung nochmals einige Tropfen der Chlorlösung gegeben worden waren, schieden sich Kristalle ab. Der nach Abdunsten von CCl_4 verbleibende Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert: 0,4 g I vom Schmp. 174°. Mischschmp. mit dem aus Cyclohexan hergestellten I 174°. Nebenprodukte konnten aus der Mutterlauge nicht isoliert werden.

b) *Bromierung.* Zu 0,1 g IV in 3 ccm Eisessig wurden bei Zimmertemperatur 0,11 g Brom in 2 ccm Eisessig gegeben. Unter sofortiger Entfärbung schieden sich weiße Kristalle aus. Das nach Wasserzusatz abgesaugte und aus Alkohol umkristallisierte 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan schmolz bei 172—173° (VII).

$C_6H_8Cl_2Br_2$ (311)	Ber.	C 23,1	H 2,57
	Gef.	» 23,3	» 2,98

Nebenprodukte konnten nicht festgestellt werden.

Halogenierung von Cyclohexadien-(1,4) (III)

a) *Chlorierung.* Zu 3 g III in 30 ccm CCl_4 wurde unter Eiskühlung tropfenweise eine gesättigte Lösung von Chlor in CCl_4 gegeben, bis Chlor im Überschuß vorhanden war. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: 5 g I vom Schmp. 174°. Mischschmp. mit den früher hergestellten Präparaten 174°. Beim Abdampfen der Mutterlauge blieben 1,5 g eines gelben Öles zurück.

b) *Bromierung.* Zu 3 g III in 30 ccm CCl_4 wurde unter Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von Brom in CCl_4 gegeben. Es trat sofortige Entfärbung und Kristallabscheidung ein. Durch Abfiltrieren und Umkristallisieren aus CCl_4 erhielten wir 10 g 1,2,4,5-Tetrabromcyclohexan vom Schmp. 185° (VI).

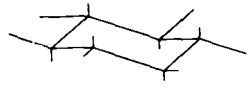
$C_6H_8Br_4$ (400)	Ber.	C 18,0	H 2,00	Br 80,0
	Gef.	» 18,3	» 2,53	» 80,0

Nebenprodukte konnten nicht gewonnen werden.

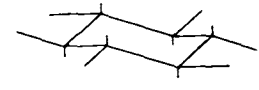
Bromierung von Cyclohexadien-(1,3) (XVI)

4 g XVI in 30 ccm CCl_4 wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 16 g Brom in 50 ccm CCl_4 versetzt. Anfangs trat sofortige Entfärbung auf; nachdem jedoch etwa die Hälfte der Bromlösung hinzugefügt war, blieb die Bromfärbung bestehen. Erst beim Stehen über Nacht hatten sich aus der Lösung Kristalle abgeschieden, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 141° schmolzen: 1,2,3,4-Tetrabrom-cyclohexan (XVII). Beim Abdestillieren des Tetrachlorkohlenstoffs hinterblieb ein dunkelrotes Öl, aus dem Isomere isoliert werden konnten.

Konfigurationsbeweis für XVII: Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Konfigurationsbestimmung von Tetrahalocyclohexanen haben wir XVII weiterbromiert. Aus einem unter geeigneten Bedingungen hergestellten XVII-Bromierungsprodukt konnten wir u. a. β-1,2,3,4,5,6-Hexabrom-cyclohexan vom Schmp. 254° (XIX) isolieren. Da XVII in 1,2,3,4-Stellung bromsubstituiert ist und das aus XVII hergestellte XIX die Konfiguration 1e 2e 3e 4e 5e 6e besitzt, kann XVII nur die 1e 2e 3e 4e-Konfiguration zukommen. Durch umfangreiche physikalisch-chemische Untersuchungen über die Kristallstruktur von XVII ist E. W. Lund[13]) zum gleichen Ergebnis gelangt.



XVII



XIX

Einwirkung von Alkali auf 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) (IV)

0,2 g IV (= XV) in 3 ccm n/1-methylalkohol. Natronlauge wurden eine Stunde rückfließend erhitzt. Im Reaktionsprodukt konnte mit dem Marquisschen Reagenz in üblicher Weise Benzol nachgewiesen werden.

Herrn cand. chem. H. Drescher sei für die Durchführung der Versuche, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die Förderung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.

[13]) Acta chem. Scand. **4**, 1109 (1950).

Über Peptid-Synthesen. 6. Mitteilung*)

Die Darstellung einiger Aminoacyl-thiophenole und ihre Umsetzung mit Aminen und Aminosäuren

Von *Theodor Wieland* und *Werner Schäfer***)

(Aus dem organisch-chemischen Institut der Universität Mainz)

(Eingegangen am 20. Februar 1952)

S-acylierte Thiophenole haben die Fähigkeit, ihren Acylrest in alkalischem Medium auf Aminogruppen zu übertragen[1]). Setzt man z. B. aus dem S-Glycylthiophenol-hydrochlorid (I) in wäßriger Lösung durch Zugabe von Alkali die Base in Freiheit, so reagiert die energiereich gebundene Aminosäure bei Zimmertemperatur mit der Aminogruppe einer zweiten Molekel zu Glycyl-glycyl-thiophenol (II), das mit einer weiteren Molekel des Monomeren Triglycyl-thiophenol bildet. In analoger Weise führt die Reaktion zum Tetra- und Pentaglycinderivat usw. Da neben dieser Polypeptidsynthese die alkalische Hydrolyse der Thioester abläuft, findet man im Papierchromatogramm die freien Peptide und die Synthese kommt bei einer Kettenlänge von etwa 6—7 Glycinresten zum Stillstand.

$$\underset{\text{I}}{H_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot S \cdot C_6H_5} + H_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot S \cdot C_6H_5 \longrightarrow \underset{\text{II}}{H_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot S \cdot C_6H_5} + C_6H_5SH$$

$$\text{II} + \text{I} \longrightarrow H_2N \cdot CH_2(CO \cdot NH \cdot CH_2)_2 \cdot CO \cdot S \cdot C_6H_5 + C_6H_5SH \text{ usw.}$$

In Gegenwart eines Überschusses an einer zweiten Aminosäure, z. B. *Valin*, haben wir beim Ansetzen in wäßrig-alkalischer Lösung s. Zt. die Bildung von *Glycylvalin* und *Diglycylvalin* papierchromatographisch feststellen können[2]).

Das zu diesen Kondensationen verwendete S-Glycylthiophenol-hydrochlorid (I) war in der Literatur noch nicht beschrieben. Es ist von uns durch Umsetzung von Glycinchlorid-chlorhydrat mit Thiophenol, die beim Erwärmen der vereinigten Komponenten unter kräftiger HCl-Entwicklung vor sich geht, gewonnen worden. Die anfänglichen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung der Ansätze, die später leicht gemeistert werden konnten, veranlaßten uns, zwischendurch andere Darstellungsweisen für I zu versuchen. So wurde

*) 5. Mitt. s. Fußnote 1.

**) Teil der Dissertation von W. Schäfer, Mainz 1952.

[1]) A. **573**, 99 (1951).

[2]) Angew. Chem. **63**, 146 (1951).

N-Benzalglycin-Kalium (III) mit Benzoylchlorid zum unsymmetrischen Anhydrid (IV) umgesetzt, das dann mit Thiophenol erwartungsgemäß zum Thiophenylester (V) reagierte:

$$\underset{\text{III}}{C_6H_5CH{=}N{-}CH_2{-}CO_2H} + ClCO{-}C_6H_5 \longrightarrow \underset{\text{IV}}{C_6H_5CH{=}N{-}CH_2{-}CO{-}O{-}CO{-}C_6H_5}$$

$$IV + C_6H_5SH \rightarrow \underset{\text{V}}{C_6H_5CH{=}N{-}CH_2{-}CO{-}S{-}C_6H_5} + C_6H_5CO_2H$$

Die vorauszusehende leichte Verseifbarkeit dieses Produkts mit wäßriger Säure bestätigte sich zwar durch baldiges Auftreten eines starken Benzaldehydgeruchs, doch lieferte der Ansatz nicht die kristallisierte Verbindung I. Auch die Umsetzung von I mit Phenylmercapto-carbonylchlorid, C_6H_5SCOCl, die zu einem Produkt hätte führen können, das durch CO_2-Verlust und Hydrolyse in I übergehen sollte, zeitigte nicht das erwünschte Ergebnis. Deshalb wandten wir uns schließlich wieder der ursprünglich studierten, einfachsten Darstellungsweise zu und kamen dann überraschend schnell zum Erfolg. Es zeigte sich nämlich, daß man darauf achten muß, daß ganz frisch bereitetes Glycinchlorid-chlorhydrat zur Verwendung kommt. Dann verläuft die Reaktion glatt bei 70° in kurzer Zeit ohne Bildung von Nebenprodukten. Das danach mit Äther ausgefällte Salz wird in wenig Wasser aufgelöst und mit wenig konz. Salzsäure versetzt im Eisschrank aufbewahrt. Nach einigen Stunden kristallisiert das Glycylthiophenol-hydrochlorid in großen glitzernden Schuppen, die nach dem Trocknen unverändert haltbar sind. Nach demselben Rezept haben wir auch S-Valyl-, S-Leucyl und S-Methionyl-thiophenol-HCl dargestellt und in kristallisierter Form mit guter Ausbeute isoliert.

Wie das Glycinderivat, so geben auch diese Aminoacyl-thiophenole in wäßrig-alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit Peptide. Für die papierchromatographische Trennung der aus Valin und Leucin bestehenden haben wir bisher noch kein ganz befriedigendes Lösungsmittel gefunden. Auch das von Brenner und Mitarb.[3]) empfohlene Collidin, das sich bei den von uns erhaltenen Methioninpeptiden ebenfalls gut bewährt hat, trennt die Peptide des Valins und Leucins nur unvollständig. Deshalb ist uns die Abzählung dieser Produkte bisher nicht mit Sicherheit gelungen. Brachte man die Thiophenylester von Valin, Leucin oder Methionin in wäßrig-alkalischer Lösung mit anderen Aminosäuren zusammen, so konnte mit Sicherheit die Bildung mehrerer gemischter Peptide nachgewiesen werden. So traten im Papierchromatogramm des Ansatzes von S-Leucylthiophenol und Glycin mit großer Deutlichkeit die ninhydrin-positiven Flecken von mindestens drei

[3]) Helv. **33**, 568 (1950).

Leucylglycin-peptiden, wahrscheinlich Mono-, Di- und Trileucylglycin neben den weitergewanderten Oligoleucinen hervor.

Die Konkurrenz von Peptid-kondensation und Verseifung der aktiven Thioestergruppierung, die zu einer papierchromatographisch kaum mehr zu differenzierenden Mannigfaltigkeit von Produkten führt, steht natürlich der präparativen Anwendung des neuen Reaktionstyps im Wege. Wenn die Auftrennung solcher Mischungen durch Chromatographie an Zellulosepulver auch Erfolg verspricht, so schien es doch wünschenswert, bestimmte niedere Peptide als Hauptprodukte zu erzeugen. Ein Weg dazu zeigte sich in der Veränderung der Reaktionsbedingungen. Läßt man nämlich die wäßrige Lösung des Aminoacyl-thiophenol-hydrochlorids zu einer 80° warmen, mit einem Äquivalent einer tertiären organischen Base wie N-Äthylpiperidin versetzten wäßrigen Aminosäurelösung zutropfen, so wird die aktivierte Aminosäure zum großen Teil von der vorgelegten Aminosäure abgefangen und es resultiert zu etwa 50% das entsprechende Dipeptid. Daneben entstehen in kleinerer Menge die niederen homologen Peptide aus dem verwendeten Thiophenylester und sein Verseifungsprodukt, die zugrunde liegende Aminosäure. Da durch diese Nebenreaktionen ein Teil der aktivierten Aminosäure der erwünschten Reaktion entzogen wird, bleibt natürlich ein Rest der zweiten Aminosäure unumgesetzt. Wir haben papierchromatographisch die Bildung von *Glycylserin* und *Glycylmethionin*, *Methionylglycin*, *Methionylserin*, *Methionylhistidin* und *Methionylasparaginsäure* nach dieser Methode festgestellt. Auch Dipeptide lassen sich mit Aminoacyl-thiophenolen zu Tripeptiden umsetzen *(Methionylalanylglycin)*. Dieses Tripeptid haben wir mikropräparativ aus einem Papierchromatogramm isoliert und durch Hydrolyse mit Salzsäure in die drei erwarteten Aminosäuren zerlegt. Die R_f-Werte der genannten Peptide in einigen Lösungsmitteln sind im Versuchsteil angegeben. Durch Umsetzung des Alkalisalzes einer Aminosäure mit einem Aminoacyl-thiophenol-hydrochlorid in warmer, absolut *methanolischer* Lösung in Gegenwart von 1 Mol einer tert. organischen Base, bildet sich das Dipeptid ebenfalls mit guter Ausbeute. Größere Ansätze dieser Art werden z. Zt. von uns chromatographisch aufgearbeitet, worüber später berichtet werden soll.

Selbstverständlich wurde auch untersucht, zu welchen Produkten die simultane Reaktion von zwei oder drei verschiedenen Aminoacyl-thiophenolen unter den schonenden Bedingungen der Kondensation in wäßriger Lösung führt. Dazu ließen wir Glycyl-, Leucyl- und Methionyl-thiophenol-hydrochlorid, zusammen gelöst in wenig Wasser und mit Äthylpiperidin alkalisch gemacht, bei Zimmertemperatur stehen. Nach mehreren Stunden hatte sich neben dem öligen Thiophenol, das durch Lösen in Aceton leicht entfernt werden

kann, ein käsiger Niederschlag abgeschieden, der abgesaugt und mit Aceton und Wasser gewaschen wurde. Die Vermutung, daß es sich dabei um ein höhermolekulares gemischtes Polypeptid handelt, wurde durch die Papierchromatographie eines Salzsäure-hydrolysats bestätigt, in dem die Flecken des Glycins, Methionins und Valins mit etwa gleicher Intensität auftraten. Die Bestimmung des Molekulargewichts und der Baustein-Reihenfolge solcher Produkte bildet den Inhalt weiterer Untersuchungen. Im wasserlöslichen Anteil solcher Ansätze waren papierchromatographisch nur wenige niedermolekulare Peptide nachzuweisen.

Versetzte man die Lösung von I in abs. Methanol mit Äthylpiperidin, so schied sich nach einiger Zeit ein kristalliner Niederschlag von Diketopiperazin aus. Die Identifizierung erfolgte durch partielle Hydrolyse mit Salzsäure zum Diglycin-hydrochlorid, das papierchromatographisch und durch N-Analyse charakterisiert wurde. Die vom Diketopiperazin abfiltrierte Mutterlauge enthielt mehrere ninhydrinpositive Substanzen von größeren R_F als Glycin, vermutlich die Thiophenylester von Di-, Tri- und Tetraglycin. Ließ man nämlich die Inhaltsstoffe der Mutterlauge in wäßrig-alkalischer Lösung einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen, so trat beim Ansäuern einer Probe starker Thiophenolgeruch auf, und im Papierchromatogramm erschienen nun die freien Glycinpeptide, wie sie bei der Kondensationsreaktion in wäßriger Lösung direkt erhalten werden.

Um die neuen Aminoacyl-thiophenole eingehender zu charakterisieren, haben wir ihre R_F-Werte festgestellt, die im Versuchsteil angegeben sind. Weiterhin haben wir sie durch Reaktion mit gepufferter Hydroxylamin-chlorhydratlösung in die entsprechenden Aminohydroxamsäuren übergeführt, die im Vergleich mit authentischen Präparaten, welche Herr H. Fritz im hiesigen Institut dargestellt hat*), der papierchromatographischen Analyse unterzogen wurden. Dabei zeigte sich ihre Natur als aktivierte Aminosäuren in besonders deutlicher Weise. Versetzte man sie mit einem Überschuß von Piperidin, Anilin oder wäßrigem Ammoniak, so entstanden nach kurzer Zeit die entsprechenden Amide, deren R_F-Werte wir ebenfalls bestimmt haben und im Versuchsteil angeben.

Beschreibung der Versuche

S-Glycylthiophenol-hydrochlorid (I)

15,6 g frisch bereitetes Glycinchlorid-chlorhydrat werden mit 30 ccm Thiophenol unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf 70° erwärmt. Nach 15 Min. hatte sich das Chlorid unter starker HCl-Entwicklung aufgelöst. Nach dem Abkühlen

*) Eine Mitteilung darüber erfolgt in Kürze in dieser Zeitschrift.

wird mit dem dreifachen Volumen an absol. Äther versetzt, der klebrige Niederschlag abgetrennt und zweimal zur Entfernung des Thiophenols mit Äther gewaschen. Dann wird in etwa 20 ccm Wasser gelöst und die vom Thiophenol herrührende Trübung durch Ausäthern entfernt. Die wäßrige Lösung wird mit einigen Tropfen konz. HCl versetzt und kalt gestellt. Nach kurzer Zeit setzt die Kristallisation von I in großen Blättchen vom Schmp. 180° (Zers.) ein, von denen nach einigen Stunden abgesaugt wird. Ausbeute 7 g = 30%. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Versetzen mit viel Aceton eine weitere Menge eines unreineren Produkts gewinnen.

$C_8H_{10}NOSCl$ (203,7)	Ber.	C 47,25	H 4,92	N 6,87	S 15,72	Cl 17,41
	Gef.	» 46,62	» 4,92	» 7,02	» 15,39	» 17,00

Das Salz ist in Wasser, Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Eisessig und Pyridin gut löslich, sehr schwer in Aceton und Tetrahydrofuran, unlöslich in Benzol, Äther, Chloroform und Petroläther.

S-Valylthiophenol-hydrochlorid. Das frisch bereitete Aminosäurechlorid setzt sich mit Thiophenol bereits bei Zimmertemperatur, allerdings erst in einigen Tagen, vollständig um. Die analoge Aufarbeitung wie bei I liefert das kristallisierte Salz vom Schmp. 190° (Zers.) in einer Ausbeute von 85%. Versuche durch Temperaturerhöhung den Umsatz zu beschleunigen, führten zu nichtkristallisierten höhermolekularen Produkten.

$C_{11}H_{16}NOSCl$ (245,7)	Ber.	C 53,80	H 6,57	N 5,71	S 13,34
	Gef.	» 53,72	» 6,62	» 5,84	» 13,21

Löslichkeit ähnlich wie beim Glycinderivat, doch zeigen die kohlenstoffreicheren Salze in Tetrahydrofuran bessere Löslichkeit.

S-Leucylthiophenol-hydrochlorid. Die Darstellung erfolgt wie beim Valinderivat und liefert eine Ausbeute von etwa 50% am kristallisierten Produkt vom Schmp. 171—172°.

$C_{12}H_{18}NOSCl$ (259,8)	Ber.	C 55,4	H 6,99	N 5,39	S 12,34
	Gef.	» 54,9	» 7,26	» 5,39	» 11,96

S-Methionylthiophenol-hydrochlorid. Da die Darstellung von Methioninchlorid-chlorhydrat unseres Wissens bisher nicht beschrieben ist, sei sie hier kurz geschildert: 14,9 g trockenes, fein gepulvertes Methionin werden in 300 ccm Acetylchlorid bei 0° mit 24 g PCl_5 4 Stunden heftig unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, wobei sich das Aminosäurechlorid-chlorhydrat als feines, leicht gelb gefärbtes Pulver absetzt. Der Umsatz mißlingt bei Zimmertemperatur, wo sich unter Dunkelfärbung kleine Öltröpfchen ausscheiden. Das rasch abgesaugte Chlorid wurde mit Petroläther gewaschen und sofort in der beschriebenen Weise bei 40—50° mit Thiophenol umgesetzt. Beim Versetzen der klaren Lösung mit Äther schied sich das Produkt als farbloses Öl aus, das nach kurzer Zeit vollständig durchkristallisierte. Ausbeute 23,1 g = 82% auf Methionin berechnet. Eine Probe wurde, wie beim Glycin beschrieben, aus Wasser und HCl umkristallisiert. Schmp. 143°.

$C_{11}H_{16}NOS_2Cl$ (277,8)	Ber.	C 47,60	H 5,82	N 5,04	S 23,09
	Gef.	» 47,66	» 5,81	» 5,10	» 22,70

Benzalglycylthiophenol (V). 1 g Benzalglycinkalium*) wurde in 30 ccm wasserfreiem Chloroform bei 0° 5 Stunden mit 0,7 g Benzoylchlorid kräftig gerührt. Dann wurde vom gebildeten KCl abfiltriert und das gemischte Anhydrid in

*) Die Kaliumsalze einiger Benzalaminosäuren sind in unserem Institut von Herrn G. Hörlein aus den K-Salzen der Aminosäuren mit Benzaldehyd in Dimethylformamid in guter Ausbeute analysenrein erhalten worden.

Chloroform mit 0,55 g Thiophenol 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels i. V. wurde der Rückstand in einigen ccm Benzol aufgenommen und vorsichtig mit niedrigsiedendem Petroläther versetzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden nach dem Absaugen in wenig Methanol gelöst und durch Zusatz von Wasser analysenrein erhalten. Schmp. 128°.

$C_{15}H_{13}NOS$ (255,3)	Ber.	C 70,50	H 5,13	N 5,48
	Gef.	» 71,02	» 5,36	» 5,30

Tab. 1

Papierchromatographischer Nachweis der synthetisierten Peptide

Substanz	R_F in A	R_F in B
Glycylmethionin		0,13
Methionylglycin	0,15	0,14
Glycylserin		0,03
Methionylserin	0,15	0,14
Methionylhistidin	0,11	
Methionylasparaginsäure	0,11	
Methionylalanylglycin	0,16	

A = Mischung aus Methyläthylketon (70), Pyridin (15), Wasser (15),
B = Mischung aus sek. Butanol (75), Ameisensäure (15), Wasser (10).

Tab. 2

R_F-Werte der beschriebenen Aminosäure-derivate in B

Substanz	Thiophenylester	Hydroxamverb.	Amid	Anilid	Piperidid
Glycin	0,43	0,06	0,025	0,34	0,31
Valin	0,69	0,33	0,27	0,74	0,57
Leucin	0,78	0,47	0,32	0,80	0,65
Methionin	0,73	0,22	0,24	0,73	0,57

Herrn W. Lüttgens und Frl. G. Blatz danken wir für die Ausführung der Analysen, dem „Fonds der Chemie" für die Bereitstellung von Mitteln zur Beschaffung der Aminosäuren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe zur Bezahlung einer wiss. Hilfskraft (W. Sch.).

Über bi- und polycyclische Azulene. XI

Die Dehydrierung von Hydroazulenen zu Azulenen mit Halogen*)

Von *Wilhelm Treibs*

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 27. Februar 1952)

Freie Azulene kommen nur äußerst selten in Pflanzen vor. Dagegen finden sich Proazulene in den meisten Sesquiterpen-Fraktionen von ätherischen Pflanzenölen. In ihnen ist entweder das bicyclische Kohlenstoffgerüst des Azulens bereits vorhanden wie im Guajol, im Kessylalkohol und im Vetivon, oder es entsteht in monocyclischen Sesquiterpenen unter den Bedingungen der Dehydrierung durch Ringschluß wie beim Elemol, oder in tricyclischen Azulen-Bildnern wird ein Ring thermisch aufgespalten wie im Aromadendren und Patchoulialkohol. Die gebräuchlichen Synthesen nach Buchner oder Demjanow führen stets zunächst zu Hydroazulenen, die zu Azulenen dehydriert werden müssen. Die einzige direkte Azulen-Synthese wurde bisher von Reppe[1]) beschrieben, der — vorläufig nur als Nebenreaktion — Acetylen unter der Einwirkung geeigneter Katalysatoren zum Grundazulen polymerisierte.

Die Dehydrierungen natürlicher und künstlicher Hydroazulene sind verlustreiche und nicht immer eindeutige Operationen. Bei Verwendung von Schwefel und Selen werden die maximalen Azulenausbeuten eines Dehydrierungsversuches bereits nach recht kurzen Zeiten erzielt. Systematische, kolorimetrisch verfolgte Versuche an Kohlenwasserstoffen, die aus tertiären Sesquiterpen-Alkoholen des blauen Campheröles, sowie des Öles von Eukalyptus dives durch Wasserabspaltung erhalten wurden, und die beide sehr ergiebige Guajazulen-Bildner sind, bewiesen, daß maximale Azulenausbeuten bei 250—270° mittels Schwefels nach 10—15 Minuten, mittels Selens nach 40—45 Minuten entstanden waren. Verlängerung der Dehydrierungsdauer auf 2 Stunden hatte bereits Ausbeuteverminderungen von 25—50% zur Folge. Diese schnellen Abnahmen werden hauptsächlich durch Umsetzungen bereits gebildeter Azulene mit den Dehydrierungsmitteln verursacht, wie in Parallelversuchen durch Erhitzen fertiger Azulene mit Schwefel und Selen kolorimetrisch bewiesen werden konnte. Weitere Ursachen schlechter Azulenausbeuten sind die spontane Polymerisation intermediär gebildeter reaktionsfähiger Diensysteme und die Fähigkeit mancher Azulenbildner gleichzeitig zu

*) X. Mitt., A. **574**, 60 (1951).

[1]) Reppe, Schlichting und Meister, A. **560**, 93 (1948).

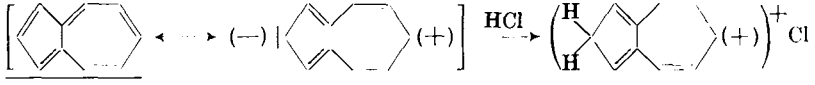
Aromaten und Azulenen dehydriert zu werden, die auf ihrem besonderen chemischen Bau beruht. Auch können bereits entstandene Azulene durch zu hohe Temperaturen und zu lange Dehydrierungsdauer teilweise in die stabileren Aromaten umgelagert werden[2]). Schließlich können Seitenketten bei hohen Temperaturen unter Bildung isomerer Azulene mit verändertem Kohlenstoffskelett wandern wie z. B. beim Aromadendren, Guajol und Elemol. Zwei charakteristische Beispiele mögen zeigen, daß die bisher gebräuchlichen Dehydrierungsmethoden nicht immer für die analytische Feststellung von Azulen-Bildnern geeignet sind:

1. Aus dem tricyclischen Patchoulen konnten in wiederholten Versuchen weder Azulene noch Aromaten gewonnen werden.

2. Germacrol, ein bicyclisches Sesquiterpenoxyd aus dem Öl von Zdravets (Geranium macrorhizum L.) wurde von Y. R. Naves[3]) vor kurzem mittels Palladium-Tierkohle zum Cadalin dehydriert. In beiden Fällen konnten wir den Beweis für das Vorliegen von Hydroazulen-Strukturen erbringen.

Eines der längst bekannten Dehydrierungsverfahren, die Wasserstoffabspaltung aus Hydroaromaten zu Aromaten durch Brom und Jod[4]), fand bisher für die Darstellung von Azulenen keine Verwendung. Zwar wurde die blaue bis blauviolette Färbung, die Bromdampf mit Azulen-Bildnern hervorruft, schon seit langem als außerordentlich empfindliche Nachweisreaktion für deren Vorhandensein verwandt. Doch trat dabei stets so starke Verharzung ein, wohl durch Polymerisation intermediär gebildeter Polyene, daß Versuche der präparativen Dehydrierung von Hydroazulenen zu Azulenen mittels Broms hoffnungslos erschienen.

Wir konnten zunächst zeigen, daß Halogenwasserstoff bei Zimmertemperatur mit vielen bicyclischen Azulenen wie mit Guajazulen, iso-Guajazulen, Vativ-azulen, nicht aber mit tricyclischen, wie 1,8-Trimethylen-azulen, 1,2-Benz-azulen[5]) in wasserfreiem Medium Addukte im molaren Verhältnis 1:1 bildet, die zu ihrer präparativen Abscheidung aus Gemischen geeignet sind, wobei sich das Azulen in einer polaren Grenzform an den Halogenwasserstoff salzartig unter Entstehung eines Carbenium-kations nach folgendem Schema anlagern dürfte:



[2]) E. Heilbronner und K. Wieland, Helv. **30**, 947 (1947).

[3]) Y. R. Naves, Perfumery Record **40**, 161 (1949).

[4]) Z. B. Kékulé, B. **6**, 437, 935 (1873); Baeyer und Villiger, B. **31**, 1401 (1898); B. **32**, 2429 (1899); Kötz, A. **358**, 183 (1907), E. Schmidt, Ar. **237**, 563 (1899).

[5]) W. Treibs, B. **81**, 38 (1948); W. Treibs und H. Froitzheim, A. **564**, 43 (1949).

Diese salzartigen Addukte ließen sich durch Wasser, oder durch Erhitzen wieder in Halogenwasserstoff und Azulen spalten. Viele Azulene erwiesen sich sogar noch bei Temperaturen von 250 bis 300° gegenüber Brom- bzw. Jodwasserstoff als recht widerstandsfähig.

Durch diese Feststellungen angeregte eingehende Untersuchungen zeigten, daß Jod und Brom bei höheren Temperaturen Hydroazulene zu Azulenen dehydrieren und empfindliche analytische Nachweismittel für Azulen-Bildner auch in solchen Fällen darstellen, in denen die gebräuchlichen Dehydrierungsmittel versagen, wie z. B. beim tricyclischen Patchoulen, beim Germacrol, bei gewissen Hydro-azaazulenen und in einigen weiteren interessanten Fällen, über die in den folgenden Mitteilungen berichtet werden wird. Die Azulen-Bildung erfolgt sehr schnell und ist auch zur präparativen Darstellung kleiner Azulenmengen geeignet.

Da wir zunächst annehmen mußten, daß Jod als starkes isomerisierendes Mittel wirken, und daß der entwickelte Jodwasserstoff durch intermediäre Retropinakolin-Umlagerungen bei den hohen Dehydrierungstemperaturen das ursprüngliche Kohlenstoffskelett verändern und zur Wanderung von Seitenketten Veranlassung geben würde, unterzogen wir eine Reihe bekannter natürlicher azulenbildender Kohlenwasserstoffe der Jod-dehydrierung und auch solche Sesquiterpen-Abkömmlinge, bei denen die gebräuchlichen Dehydrierungsmittel bisher keine Azulene ergaben, analytische Untersuchungen und Abbaumethoden jedoch auf bereits vorhandene oder vorgebildete Azulenskelette hindeuteten, und schließlich einige Pro-azulene, deren Selen-dehydrierung zu Gemischen von Guajazulen und iso-Guajazulen geführt hatten. Unter den von uns geprüften Pflanzeninhaltstoffen befinden sich natürliche Azulenbildner, die bisher noch nicht in der Literatur beschrieben wurden, und über deren Konstitutionsermittlung später berichtet werden soll. Zum Vergleich wurden wiederholt Dehydrierungen in Parallelversuchen mit Schwefel, Selen und Palladium-Tierkohle ausgeführt.

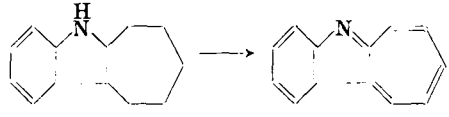
Aus der Klasse der bicyclischen Sesquiterpene wurde Guajol und Guajen, deren Selen-dehydrierung leicht zu Gemischen von Guajazulen und iso-Guajazulen führt und ebenso α-Kessylalkohol durch Jod zu Guajazulen dehydriert. Auch Germacrol, ein bicyclisches Sesquiterpenoxyd, das Y. R. Naves, wie bereits oben erwähnt, zu Cadalin dehydriert hatte[3]), ergab bei der thermischen Jodbehandlung reichliche Mengen von Guajazulen, eine Feststellung, die für die Ermittlung seines chemischen Baus von grundlegender Bedeutung ist, und worüber in der nächsten Mitteilung (XII) berichtet wird. Von den tricyclischen Hydroazulenen kommt das Aromadendren am häufigsten in Pflanzenölen, vor allem in Eucalyptusölen, aber auch, wie wir in den letzten

Jahren nachweisen konnten, in Pfefferminz- und Borneocampherölen vor[6]). Während es bei der Selen-dehydrierung leicht Gemische von Guaj- und iso-Guaj-azulen ergibt, wurde bei der thermischen Jodbehandlung nur Guajazulen erhalten. Das gleiche war beim tricyclischen Patchoulialkohol und Patchoulen[7]) der Fall. Auch die bereits erwähnten Kohlenwasserstoffe aus tertiären Sesquiterpen-alkoholen des Campheröls und der Eucalyptus-dives-Nachläufe[6]) ließen sich durch Jod zum Guajazulen dehydrieren.

Ein monocyclischer Azulenbildner, der Sesquiterpenalkohol Elemol aus den Nachläufen von Java-Citronellöl, und das daraus durch Wasserabspaltung gewonnene künstliche Sesquiterpen Elemen gaben bei der Selen-dehydrierung unter Ringschluß ein violettes Azulen, während Jod-dehydrierung zum Guajazulen führte.

Daß auch die Brom-dehydrierung zum analytischen Nachweis von Azulenbildnern und zur präparativen Dehydrierung von Hydroazulenen geeignet ist, konnten wir an tricyclischen α-Gurjunen aus Gurjunbalsamöl und am tricyclischen Aromadendren aus dem Öl von Eucalyptus globulus zeigen. Leitet man durch die zum Sieden erhitzten Kohlenwasserstoffe Stickstoff oder Kohlensäure, die schwach mit Bromdampf beladen sind, so findet unter Bromwasserstoff-entwicklung die Bildung von Guajazulen statt, das mittels der gebräuchlichen Methoden gereinigt und charakterisiert wurde.

In Mitteilung IX[8]) hatten wir die Darstellung des ersten heterocyclischen Azulens, eines Aza-1,2-benzazulens beschrieben. Dagegen war es uns mit den gebräuchlichen Dehydrierungsverfahren nicht gelungen, aus dem leicht zugänglichen Heptindol das 3-Aza-1,2-benzazulen darzustellen. Diese Überführung ließ sich äußerst leicht durch Dehydrierung mittels Broms oder Jods bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen erzielen, wobei z. B. das Heptindol, in siedendem Nitrobenzol gelöst, mit dem Halogen behandelt wurde. Das in Lösung tiefblaue Azaazulen zeigt erwartungsgemäß basischen Charakter, bildet mit Säuren wasserlösliche grüne Salze, die sich leicht aussalzen lassen, ist aber gegen stärkeres Licht, besonders in Ätherlösung, unbeständig, so daß einwandfreie Aufnahmen der Absorptionsspektren noch nicht möglich waren. Über Azaazulene werden wir in Kürze eingehend berichten.



[6]) Unveröffentlicht.
[7]) W. Treibs, A. **564**, 141 (1949).
[8]) W. Treibs und Mitarbeiter, A. **574**, 54 (1951).

Die Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet wurden genau so, wie in den letzten Mitteilungen angegeben,[1] in Cyclohexanlösung mittels des Spektral-densographen von Zeiss-Ikon aufgenommen. Die Absorptionskurve des Guajazulens (Figur, Kurve I) aus den verschiedenen oben beschriebenen Azulenbildnern ist sehr charakteristisch, stimmt aber fast völlig mit der Kurve des Chamazulens aus Kamillen- und aus Wermutöl (Kurve II) überein.

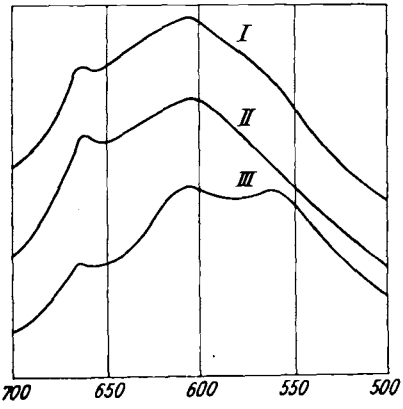


Fig. 1. Absorptionsspektra
I Guajazulen, II Chamazulen, III iso-Guajazulen

Obige Untersuchungen beweisen, daß die Jod-dehydrierung für den analytischen Nachweis von Azulenbildnern gut geeignet ist, da störende Umlagerungen des Kohlenstoffskeletts nicht auftreten, und auch in solchen Fällen Azulene erhalten werden, wo die bisher gebräuchlichen Methoden versagen. In den beiden folgenden Mitteilungen XII und XIII werden wir zunächst über 2 Fälle berichten, in denen sich diese neue Dehydrierungsart den bisherigen Methoden der analytischen Feststellung von Azulenbildnern als überlegen erwies.

Für die Überlassung von Ausgangsmaterialien sind wir der VVB Schimmel Miltitz, sowie den Firmen Givaudan in Genf und Plaimar in Perthes (Westaustralien), für die Anfertigung der Spektren der Agfa-Filmfabrik in Wolfen, insbesondere Herrn Dr. E. Rolle, zu Dank verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig angefertigt.

Beschreibung der Versuche

Präparative Isolierung von Guajazulen über das Salzsäure-addukt

Eine Nachlauf-fraktion des Öles von Eucalyptus dives vom Sdp. 152 bis 155°/8 (d_4^{20} 0,9801; α_D^{20} + 11°12′, n_D^{20} 1,5077), die aus tertiären Sesquiterpenalkoholen der Formel $C_{15}H_{26}O$ bestand, wurde durch Erhitzen mit Stearinsäure oder Borsäure zum Sesquiterpen $C_{15}H_{24}$ vom Sdp. 126—128°/12 (d_4^{20} 0,9227; α_D^{20} + 11°; n_D^{20} 1,5045) dehydratisiert. Der Kohlenwasserstoff wurde wie üblich durch 1-stündiges schwaches Sieden bei 260° mittels Selens in das Azulen übergeführt und letzteres durch fraktionierte Vakuumdestillation stark angereichert. Beim Einleiten von trockner Salzsäure in die mit leichtsiedendem Petroläther, oder wasserfreiem Äther verd. Azulenfraktion fiel das rötliche Salzsäureaddukt ölig aus. Es wurde mit trockenem Petroläther oder Äther gewaschen, und sein Salz-

säuregehalt sowohl durch Titration mit n/1-Lauge, wie durch Fällung mit Silbernitrat ermittelt.

$C_{15}H_{18} \cdot HCl$] HCl Ber. 15,22 Gef. 15,2, 15,3

Das Anlagerungsprodukt wurde durch Eis zersetzt. Nach nochmaliger gleichartiger Reinigung zeigte das Guajazulen das gleiche charakteristische Absorptionsspektrum wie ein wiederholt über das Trinitrobenzolat gereinigtes Guajazulen aus Guajol (Figur, Kurve I).

Jod-dehydrierung

In das schwach siedende Sesquiterpen (Aromadendren, α-Gurjunen, Guajen usw.) oder Sesquiterpen-derivat (Germacrol) wurde ein Körnchen Jod eingetragen. Nach kurzem Sieden entwichen Dämpfe von Jodwasserstoff und färbten sich die Kohlenwasserstoffe tiefblau. Die Azulene wurden aus der Petrolätherlösung mittels Phosphorsäure, oder Schwefelsäure ausgezogen, nach Zersetzung der Anlagerungsverbindungen mittels Eis in leicht-siedendem Petroläther aufgenommen und über Aluminiumoxyd nach Brockmann chromatographiert. Durch die Schmp. ihrer Trinitrobenzolate von 151°, die Mischschmp. miteinander und mit Guajazulen-trinitrobenzolat aus Guajol, die keine Depression zeigten, sowie durch ihre Absorptionsspektren in Cyclohexanlösung (Figur, Kurve I) wurden sämtliche Azulene als Guajazulen charakterisiert.

Brom-dehydrierung des α-Gurjunens und des Aromadendrens

5 g einer Gurjunen-fraktion der Firma Heine & Co., die fast ausschließlich aus tricyclischem α-Gurjunen bestand und eine bisher noch niemals in der Literatur angegebene hohe Drehung zeigte (α_D^{20} 167°), bzw. 5 g Aromadendren wurden in einem Reagenzglas auf dem Sandbad zu schwachem Sieden erhitzt. Beim Einleiten von Kohlensäure, die durch eine mit Bromdampf gefüllte Waschflasche strich, wurde schnell Bromwasserstoff entwickelt und trat eine sehr intensive blaugrüne Färbung auf. Nach 5-minütiger Behandlung wurde das Azulen mittels Phosphorsäure ausgeschüttelt und, wie oben beschrieben, durch Absorptionsspektrum und Trinitrobenzolat als Guajazulen charakterisiert.

3-Aza-1,2-benzazulen

In die siedende Lösung von 1 g Heptindol in 10 ccm Nitrobenzol wurde ein Körnchen Jod eingetragen. Nach 5-minütigem Sieden war die Lösung blauschwarz gefärbt. Die beim Verdünnen mit Petroläther entstehende schwarze, pulvrige Ausscheidung wurde abfiltriert und mit Petroläther gewaschen. Sie löste sich größtenteils in Äther, der etwas Alkohol enthielt. Beim Chromatographieren dieser Lösung über Aluminiumoxyd bildete sich ein langsam wandernder, blauer Ring. Zweckmäßiger und schneller geschah die Reinigung aber durch wiederholtes Ausziehen der Lösung mit sehr schwacher, wäßriger Salzsäure, wobei das Azulen in die Säure ging und unverändertes Heptindol und rötlichbraune Verunreinigungen im Äther verblieben. Aus der Säurelösung wurde das Azulen mittels Soda ausgefällt und mit Äther, der etwas Alkohol enthielt, ausgeschüttelt. Durch Wiederholung dieser Operation erhielten wir eine tiefblaue Ätherlösung, aus der das freie Azulen mit blaugrüner Farbe in Salzsäure ging. Das Hydrochlorid konnte mittels Kochsalzlösung ausgesalzen werden. Aus der Ätherlösung wurde das freie Azulen durch Petroläther als tiefgefärbtes Pulver ausgefällt, das sich bei stärkerem Erhitzen zersetzte. Das 3-Aza-1,2-benzazulen ist, besonders als Hydrochlorid im Dunkeln längere Zeit beständig, entfärbt sich aber im hellen Lichte, besonders in Ätherlösung, sehr schnell.

$C_{13}H_9N \cdot HCl$ (214,5) Ber. HCl 16,55 N 6,54
Gef. „ 16,02 „ 6,23

Über bi- und polycyclische Azulene. XII

Das Germacrol, ein azulenbildendes Sesquiterpen-oxyd aus Geraniumöl*)

Von *Wilhelm Treibs*

(Aus dem wissenschaftlichen Privatlaboratorium von Prof. W. Treibs in Miltitz)

H. Wienhaus und H. Scholz[1]) beschrieben 1929 eine kristallisierte, optisch inaktive, stark ungesättigte, sehr leicht durch Luftsauerstoff oxydable Substanz aus dem bulgarischen Geraniumöl (Geranium macrorhizum L.), die sie Germacrol nannten, und der sie die Bruttoformel $C_{16}H_{24}O$ zuschrieben. Die Verbindung lagerte bei der Hydrierung 3 Moleküle Wasserstoff an, vermutlich zu einem tertiären Alkohol der Formel $C_{16}H_{30}O$. Vor kurzem konnte Y. R. Naves[2]) zeigen, daß das Germacrol ein Sesquiterpenoxyd $C_{15}H_{22}O$ ist, und daß es mit einem Körper identisch sein dürfte, den Nylow aus dem Öl der Umbellifere Smyrnium perfoliatum erhielt. Er bestätigte durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff die Alkoholnatur des Hydrierungsproduktes der berichtigten Formel $C_{15}H_{28}O$, wodurch gleichzeitig der Beweis für die bicyclische, doppelt-ungesättigte Struktur des Germacrols erbracht war. Durch Dehydrierung des Sesquiterpenoxyds mit Palladium-Tierkohle erhielt er 60% Cadalin. Einwirkung von Schwefel oder Selen unter den üblichen Bedingungen führte nicht zu einem Azulen. Naves wies ausdrücklich darauf hin, daß die Dehydrierung mit Palladium-Tierkohle zu tiefgreifenden Veränderungen Veranlassung geben könne[3]).

Als wir reines Germacrol (I) mit Ameisensäure oder mit Salzsäure behandelten, trat eine schwache, bei Verwendung einer älteren, bereits autoxydierten Probe dagegen eine stärkere Rotfärbung ein, die sich bei mehrtägigem Stehen des Reaktionsgemisches nach Violett vertiefte. Diese Erscheinung deutet nach unsern Erfahrungen auf einen Azulenbildner hin, jedoch blieb die viel empfindlichere charakteristische violette Farbe mit Brom aus. Ein α-Oxyd liegt nicht vor, da durch verdünnte Mineralsäuren keine Hydratysierung zu einem α-Glycol erfolgte.

Heiße Ameisensäure oder schwefelsäure-haltiger Alkohol isomerisierten das Germacrol schnell zu einem flüssigen Keton (II)

*) XI. Mitt. W. Treibs, A. **576**, 110 (1952).

[1]) Schimmels Jubiläumsbericht **1929**, 2180.

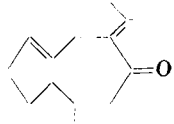
[2]) Perfumery Record **40**, 161 (1949).

[3]) Pl. A. Plattner, Neuere Methoden d. organ. Chemie, S. 156 (Verlag Chemie, Berlin 1943).

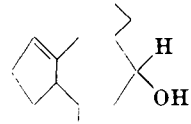
von angenehmem, fruchtartigem Geruch, das durch ein festes Semicarbazon charakterisiert wurde. Dieses Keton konnte auch durch Sättigen der ätherischen Lösung des Germacrols mit gasförmiger Salzsäure und nachfolgende Lauge-behandlung erhalten werden. Es ist im Gegensatz zur Muttersubstanz luftbeständig und ließ sich durch metallisches Natrium und Äthanol zu einem Alkohol $C_{15}H_{26}O$ (III) reduzieren. Es enthält demnach eine Doppelbindung benachbart zur Ketogruppe. Bei der Hydrierung mit Raney-Nickel im Autoklaven wurde das Germacrol quantitativ in den bereits oben erwähnten, schon von H. Wienhaus und von Naves mittels anderer Hydrierkatalysatoren dargestellten gesättigten Alkohol $C_{15}H_{28}O$ (IV) übergeführt, der gegen Chromsäure außerordentlich widerstandsfähig ist und in Petroläther-lösung mit fester Chromsäure einen beständigen flüssigen Chromsäureester bildet, also zweifellos tertiäre Natur besitzt. Doch ließ sich seine Hydroxylgruppe im Gegensatz zu zahlreichen Erfahrungen an tertiären Sesquiterpenalkoholen mittels heißer Ameisensäure nicht abspalten. Sie muß an einer durch ihre besondere Lage geschützten Molekülstelle sitzen. Der oxydische Sauerstoff haftet demnach an einem sekundären und an einem tertiären Kohlenstoffatom des Germacrol-gerüstes. Bei der Hydrierung war die tertiäre Haftstelle der Sauerstoffbrücke in anormaler Weise beständiger als die sekundäre, während Isomerisierung zum Keton normal unter Lösung dieser tertiären Haftstelle erfolgte.

Das Keton II zeigte, besonders wenn es in schlechtem Vacuum destilliert worden war, bläuliche Farbe. In der Aluminiumoxydsäule bildete sich ein violetter Ring. Als wir es mit Selen dehydrierten, erfolgte nach vorübergehender Grünfärbung Übergang in ein Phenol. Dagegen entstanden bei der Selen-dehydrierung des Alkohols $C_{15}H_{26}O$ (III) der Natriumreduktion des Ketons II sehr reichliche Mengen von Guajazulen (VI) neben wenig iso-Guajazulen, aus denen sich Guajazulen als Trinitrobenzolat abscheiden und charakterisieren ließ.

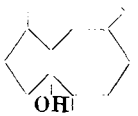
I



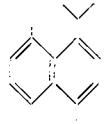
II



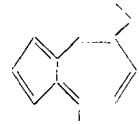
III



IV



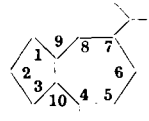
V



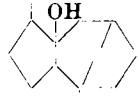
VI

Als wir das Germacrol (I), das bei der Behandlung mit den üblichen Dehydrierungsmitteln kein Azulen, sondern Cadalin (V) bildet, vorsichtig mit Jod oder Brom (A. **576**, 110 [1952]) erhitzten, erhielten wir Guajazulen (VI). Das Sesquiterpenoxyd ist also ein Guajazulen-bildner. Sein bereitwilliger Übergang in das isomere Cadalin-gerüst muß auf der überraschend beständigen tertiären Haftstelle der Sauerstoffbrücke beruhen. Nach deren Ablösung zum Keton (II) durch heiße Ameisensäure ließ sich der daraus durch Reduktion gewonnene Alkohol (III), wie oben erwähnt, mit Selen zum Azulen dehydrieren. Dagegen wurde aus dem gesättigten tertiären Alkohol (IV), der bei der Hydrierung des Germacrols sich bildete, als Dehydrierungs-produkt nur Cadalin (V) erhalten.

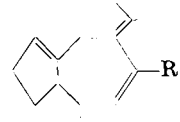
Demnach kann sich die tertiäre Haftstelle der Oxydbrücke nur an den Kohlenstoffatomen 9 oder 10 (VII) befinden. Für C_{10} spricht die große Beständigkeit der tertiären Hydroxylgruppe des hydrierten Germacrols (IV) gegenüber den gleichen wasserentziehenden Mitteln, die beim gesättigten tricyclischen Patchouli-alkohol (VIII)[4]) die tertiäre Hydroxylgruppe in 9-Stellung äußerst leicht abspalten. Später mitgeteilte Ergebnisse des oxydativen Abbaus des Germacrols stützen diese Schlußfolgerung.



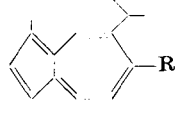
VII



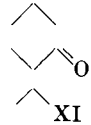
VIII



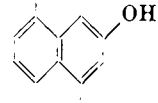
IX



X



XI



XII

Als sekundäre Haftstelle der Oxydbrücke kommen die Kohlenstoffatome 5 und 6 in Betracht. Wir suchten zunächst die Entscheidung zwischen ihnen zu treffen, indem wir an die Stelle der Carbonylgruppe des Ketons II durch Grignard-reaktion CH_3 und C_6H_5 einführten und die Umsetzungsprodukte zu den homologen Azulenen dehydrierten. Aus deren Farbverschiebung gegenüber Guajazulen müßten Rückschlüsse auf die Stellung der Ketogruppe und damit der sekundären Haftstelle der Oxydbrücke möglich sein. Der tertiäre Alkohol aus dem Keton II und Methylmagnesiumjodid spaltete trotz schonendster Zersetzung des Umsetzungs-gemisches mit Ammonsalzen Wasser ab. Das Reaktionsprodukt (IX) färbte sich bei der Vacuumdestillation dunkelgrün.

[4]) W. Treibs, A. **564**, 141 (1949).

In seinem Chormatogramm an Aluminiumoxyd trat ein blauer Ring auf. Durch spontane Dehydrierung war also bereits etwas Azulen entstanden. Die gleiche Beobachtung wurde bei der Umsetzung des Ketons II mit Phenyl-magnesiumbromid, wenn auch in schwächerer Form, gemacht.

Als wir nun Methyl-magnesiumjodid auf das Germacrol selbst einwirken ließen, erhielten wir unter spontaner Wasserabspaltung als Hauptprodukt den gleichen Kohlenwasserstoff IX mit sehr ähnlichen Konstanten wie aus Keton und Methylmagnesiumjodid. Bei der Grignard-reaktion des Germacrols war also die tertiäre Haftstelle der Oxydbrücke gelöst worden.

Die schwachen Drehungen von $\sim +3^0$, die die Kohlenwasserstoffe IX gegenüber dem optisch inaktiven Germacrol zeigen, beweisen das Vorhandensein mehrerer Asymmetriezentren. Vielleicht ist in der Pflanze eine optisch aktive Muttersubstanz vorhanden, aus der das rac. Germacrol unter den Bedingungen der Herausarbeitung erst entsteht.

Die Selen-dehydrierung der Kohlenwasserstoffe dieser Grignard-umsetzungen führte zu rotblauen Azulengemischen, die im gleichen Verhältnis wie Guajazulen und iso-Guajazulen zueinander stehen dürften, bei deren Bildung also ebenfalls Alkylwanderungen von 1 nach 2 (VII) stattgefunden haben. Durch Jod-dehydrierung der Kohlenwasserstoffe entstanden dagegen einheitliche homologe Guajazulene (X, R CH_3 und C_6H_5), deren Absorptionsmaxima gegenüber dem Maximum des Guajazulen nach kürzeren Wellen verschoben waren. Dieser aufhellende Einfluß der Alkylgruppen spricht für eine geradzahlige Stellung der durch sie ersetzten Carbonylgruppe des Ketons II und der sekundären Haftstelle der Oxydbrücke des Germacrols, also für C_6. Auch diese Schlußfolgerung wird weiter unten durch zusätzliche Beweise gestützt werden. Als Haftstellen der Sauerstoffbrücke dürften hierdurch C_{10} und C_6 bewiesen sein.

Die Lage der beiden Doppelbindungen im Germacrol ließen sich durch oxydativen Abbau mit Ozon und mit Kaliumpermanganat feststellen. Bei der Ozonbehandlung wurden an wasserdampfflüchtigen Spaltprodukten etwas Formaldehyd als Kondensationsprodukt mit Dimedon, sowie Aceton als Dinitrophenyl-hydrazon festgestellt. Das Gemisch des Ozonabbaus schied mit Kaliumhypojodit-lösung Jodoform aus, enthielt also Acetylgruppen. Da sich keine identifizierbaren Spaltstücke abtrennen ließen, wurde mit Kaliumpermanganat-lösung weiter oxydiert. Das Säuregemisch dieser Behandlung, das viel Oxalsäure enthielt, wurde in die Methylester übergeführt, bei deren fraktionierter Destillation als einziges definiertes Abbauprodukt Lävulinsäureester in

reichlicher Menge abgeschieden und als Semicarbazon und Dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden konnte. Der starke Kaliumpermanganat-abbau des Germacrols führte zum gleichen Ergebnis. Damit ist bewiesen, daß eine Doppelbindung im Germacrol einer Methylseitenkette benachbart, und daß die zweite, semicyclische zwischen Siebenring und Isopropyliden-gruppe eingefügt ist. Daß bei der Ozonbehandlung von Verbindungen mit Isopropyliden-Seitenketten neben Aceton zugleich etwas Formaldehyd entsteht, ist eine bekannte Erscheinung.

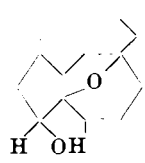
Das Keton II wurde, wie oben beschrieben, mit Natrium und Alkohol gleichzeitig an der Carbonylgruppe und an einer Doppelbindung reduziert. Es muß also ein α,β-ungesättigtes Keton sein. Die Ketogruppe kann sich entweder neben der cyclischen oder neben der semicyclischen Doppelbindung befinden. Im letzteren Falle läge eine ähnliche Atomgruppierung vor wie im α,β-ungesättigten Pulegon (XI), dessen Isopropyliden-gruppe bekanntlich mit hydrolysierenden Mitteln als Aceton abgesprengt wird. Nachdem das Germacrol einige Stunden mit siedender Ameisensäure behandelt worden war, konnten wir tatsächlich im ersten Anteil des Wasserdampfdestillates Aceton als Dinitophenyl-hydrazon nachweisen. Leider ließ sich die Absprengung dieser Isopropylidenseitenkette nicht wie beim Pulegon präparativ gestalten, da gleichzeitig und als Hauptreaktion die semicyclische Doppelbindung in den Siebenring wanderte und Verharzung eintrat. Wurde das Germacrol oder das Keton längere Zeit mit größeren Jodmengen dehydriert, so wurde es teilweise in Alkali löslich. Unter Absprengung der Isopropyliden-seitenkette entstand ein kristallisiertes Phenol, $C_{12}H_{12}O$, dem nur die Struktur XII zukommen kann. Damit ist bewiesen, daß sich die Ketogruppe, bzw. die sekundäre Haftstelle der Sauerstoffbrücke neben der Isopropyliden-gruppe am Kohlenstoffatom 6 befindet.

Die zweite Doppelbindung steht entweder in Nachbarschaft der Methylgruppe im Fünfring, oder der Methylseitenkette im Siebenring. Die oxydative Abspaltung von Lävulinsäure aus Germacrol läßt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen Versuchsergebnisse nur mit ihrer Lage im Fünfring zwischen C_1 und C_9 in Einklang bringen.

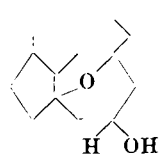
Faßt man alle experimentellen Tatsachen zusammen, so kommt für das Germacrol nur die Konstitutionsformel I in Frage. Die Abwandlungen dieses Sesquiterpenoxyds werden dann durch die Formelreihe Seite 117 und 118 wiedergegeben.

Zur Klasse der Sesquiterpen-derivate mit Sauerstoffbrücke gehört außer dem Germacrol auch der α-Kessylalkohol, ein Oxydoalkohol, über dessen chemischen Bau wir vor einiger Zeit berich-

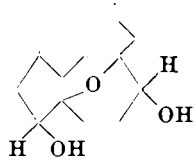
teten[5]). Auf Grund seiner Überführung in homologe Azulene und verschiedener Abbaureaktionen hatten wir 2 Formeln XIII und XIV in Erwägung gezogen.



XIII



XIV



XV

Wir entschieden uns für die Formel XIV, da bei Ersatz des Hydroxyls durch eine Phenylgruppe und nachfolgende Dehydrierung zum Azulen keine Wanderung dieser neueingeführten Phenylgruppe vom Kohlenstoffatom 3 nach 2 spektrographisch, durch Aufhellung der Farbe gegenüber der des Guajazulens festzustellen war. Plattner hatte bei Ringerweiterung des 1-Phenylhydrindens mit Diazoessigester und folgender Dehydrierung eine solche spontane Wanderung der Phenylgruppe von 1 nach 2 bewiesen. Wir sehen uns veranlaßt, auf Grund einer brieflichen Mitteilung von Prof. Tyunosin Ukita der Universität Tokyo vom 31. Mai 1951, die verspätet in unsere Hände gelangte, obige Schlußfolgerung zu revidieren. T. Ukita hatte die chemische Struktur des Kessoglykols, das neben α-Kessylalkohol im japanischen Kessowurzelöl vorkommt, im Sinne der Formel XV durch oxydativen Abbau bewiesen und dieses Glykol durch Eliminierung der Hydroxylgruppe an C_6 in α-Kessylalkohol übergeführt, so daß letzterem nur die Konstitutionsformel XIII zukommen kann. Demnach erfolgt bei der Dehydrierung des 3-Phenylkessanols zum Phenylguajazulen — wohl unter dem Einfluß der Methylseitenkette in 1-Stellung — keine spontane Wanderung der Phenylgruppe von 3 nach 2. Damit dürfte die Formel XIII für den α-Kessylalkohol, zu der Ukita und wir auf ganz verschiedenen Wegen gelangten, experimentell gesichert sein. Die fraglichen Abhandlungen von Ukita[6]) waren nicht im Druck erschienen und uns daher unbekannt.

Der Firma Givaudan in Genf, insb. Herrn Dr. Naves, danken wir für die Überlassung reichlicher Mengen von Germacrol, der VVB Schimmel in Miltitz für materielle Unterstützung und der Agfa-Filmfabrik in Wolfen für die Anfertigung von Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet mit dem Zeiss-Ikon-Spektraldensographen. Die Analysen wurden von R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

[5]) W. Treibs, A. **570**, 165 (1950).
[6]) J. Pharmac. Soc. Japan **64**, 285 (1944); **65**, 458 (1945).

Beschreibung der Versuche

Isomerisierung des Germacrols zum Keton II

1. *Mit Ameisensäure.* Das aus Methanol in derben Platten kristallisierende Germacrol schmolz bei 55—56°; $\alpha_D^{20} \pm 0$.

10 g Germacrol wurden mit 40 ccm 90-proc. Ameisensäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Destillat der anschließenden Wasserdampfdestillation siedete bei 150—156°/$_{11}$, war bläulich gefärbt und bildete im Aluminiumoxyd-chromatogramm einen violetten Ring: d_4^{20} 0,9874; α_D^{20} + 2°5′; n_D^{20} 1,52865.

$C_{15}H_{22}O$ (218,3)	Ber.	C 82,51	H 10,16
	Gef.	» 82,43	» 9,83

Äquiv.-Gew. der Carbonyl-titration: Gef. 216,7.

2. *Mit alkoholischer Schwefelsäure.* 5 g Germacrol wurden mit einer Lösung von 2 g konz. Schwefelsäure in 30 ccm abs. Alkohol 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Destillat der anschließenden Wasserdampfdestillation siedete bei 147 bis 154°/$_{10}$; d_4^{20} 0,9915; α_D^{20} +2°0′; n_D^{20} 1,52489.

Äquiv.-Gew. der Carbonyl-titration: Gef. 226,2.

Beide Ketone gaben das gleiche Semicarbazon vom Schmp. 192° (Mischschmp.).

Joddehydrierung des Ketons II

In 5 g siedendes Keton wurden in kleinen Portionen insgesamt 2 g Jod eingetragen, die unter HJ-entwicklung schnell verbraucht wurden. Das phenolisch riechende Produkt (XII) wurde in Ätherlösung mit verd. Lauge ausgezogen. Beim Ansäuern dieser Lösung entstand eine milchige, sich schnell zusammenballende Ausscheidung, die sich nach Absaugen und Entfärbung aus heißer Methanollösung mittels Tierkohle in lockeren Nädelchen vom Schmp. 133—135° abschied.

$C_{12}H_{12}O$ (172)	Ber.	C 83,70	H 6,90
	Gef.	» 83,34	» 6,81

Grignard-Umsetzungen des Germacrols und des Ketons II

a) Die Lösung von 10 g Germacrol oder Keton in 50 ccm Äther wurde in die Grignard-lösung aus 10 g Methyljodid, 2 g Magnesium-spänen und 50 ccm Äther eingetropft, wobei lebhafte Reaktion eintrat. Die beiden Hauptfraktionen der durch wäßrige Ammonchlorid-lösung und Eis zerlegten Umsetzungsprodukte siedeten bei 135—149°/$_{10}$. Nach Ausziehen mit 95-proc. Methanol und Destillation über metall. Natrium besaßen sie die nachstehenden Konstanten.

$C_{16}H_{24}$ (216,2)	Ber.	C 88,81	H 11,18
	Gef.	» 88,41	» 10,87

$C_{16}H_{24}$	Sdp.	d_4^{20}	α_D^{20}	n_D^{20}
a) aus Keton . . .	128—130/$_{11}$	0,9362	+3°5′	1,52262
b) aus Germacrol .	129—132/$_{11}$	0,9378	+2°32′	1,52435

b) *Selen-dehydrierung.* Die beiden Kohlenwasserstoffe wurden in Portionen von je 1 g mit Selen zum Sieden erhitzt, wobei schnell Blaufärbung eintrat. Das mit Phosphorsäure ausgezogene Azulen zeigte vor und nach der Reinigung über das Trinitrobenzolat verschiedene Maxima der Absorptionsspektren, war also ein Gemisch. Durch mehrfaches Umkristallisieren des Trinitrobenzolats stieg der Schmp. auf 147° und das regenerierte Azulen zeigte die gleiche optische Absorptionskurve wie das Azulen der Jod-dehydrierung c.

c) *Jod-dehydrierung.* Die beiden Kohlenwasserstoffe wurden mit je einem Körnchen Jod vorsichtig zum Sieden erhitzt, wobei sie sich schnell blau färbten. Die Rohazulene waren blaustichiger als die Gemische der Selen-dehydrierung b und zeigten nach Isolierung über das Phosphorsäure-addukt und 2-maliger Adsorption über Al_2O_3 die gleiche Absorptionskurve wie das über das Trinitrobenzolat gereinigte Azulen der Selen-dehydrierung b.

Jod-dehydrierung des Germacrols zum Guajazulen (VI)

5 Portionen von je 2 g Germacrol wurden auf dem Sandbad zum Sieden erhitzt und mit je einem Körnchen Jod versetzt, wobei lebhaftes Aufsieden erfolgte. Nach 5-minütigem Sieden war Grünfärbung eingetreten. Der Gesamtmenge wurde das gebildete Azulen wie üblich in Petroläther-lösung durch Phosphorsäure entzogen. Das Trinitrobenzolat des Azulens schmolz nach 2-maligem Umlösen aus abs. Alkohol bei 151° und gab mit dem gleichen Addukt eines reinen Guajazulens aus Aromadendren vom Schmp. 150° keine Depression. Beide Azulene stimmten in ihren optischen Absorptionskurven völlig überein (A. **576**, 114, Figur, Kurve I).

Reduktion des Ketons (II) zum Alkohol $C_{15}H_{26}O$ (III)

In die siedende Lösung von 10 g Keton in 200 ccm abs. Alkohol wurden portionsweise 15 g metall. Natrium eingetragen. Die sehr zähe Hauptfraktion des entstandenen Alkohols von 7 g siedete bei 150–155°/$_{10}$. d_4^{20} 0,9721; $\alpha_D^{20} \pm 0$; n_D^{20} 1,51275.

$C_{15}H_{26}O$ (222,4)	Ber.	C 81,02	H 11,75
	Gef.	» 81,47	» 11,38

Der Alkohol gab bei der Dehydrierung mit Selen ein Gemisch von Guajazulen und iso-Guajazulen, mit Jod reines Guajazulen, das durch Trinitrobenzolat und Absorptions-spektrum charakterisiert wurde.

Durch thermische Zersetzung des Borsäureesters des Alkohols III wurde ein Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{24}$ erhalten, der über Natrium destilliert wurde. d_4^{20} 0,9191; α_D^{20} +3°51′; n_D^{20} 1,50974.

Aceton-abspaltung aus Germacrol

10 g Germacrol wurden mit 40 ccm reiner Ameisensäure 8 Stunden unter Rückfluß gekocht und mit Wasserdampf destilliert. Das erste Wasserdampf-destillat von 20 ccm gab mit der verd. salzsauren Lösung von Dinitrophenylhydrazin augenblicklich eine flockige Ausscheidung, die abgesaugt und 2-mal aus heißem Methanol umgelöst in gelben Blättchenbüscheln kristallisierte, bei 126—128° schmolz und mit Aceton-dinitrophenyl-hydrazon vom Schmp. 128° keine Depression gab.

$C_9H_{10}N_4O_4$ (238)	Ber.	C 45,4	H 4,2	N 23,5
	Gef.	» 44,92	» 3,85	» 23,13

Das nichtflüchtige Reaktionsprodukt war fast völlig verharzt.

Die Umsetzung des Germacrols mit Ozon

15 g Germacrol wurden in 60 ccm Eisessig unter Kühlung mit Ozon behandelt, bis mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr eintrat (15 Stunden); dann wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei 20 ccm Wasser vorgelegt wurden. Der erste Anteil des Destillats roch etwas nach Formaldehyd und gab mit Dimedon in geringer Menge ein Kondensationsprodukt, das nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 188° schmolz (Mischschmp. mit dem Dimedonat des Formaldehyds). Aus dem gleichen Anteil wurde ein Dinitrophenyl-hydrazon erhalten, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 126—127° schmolz (Mischschmp. mit Aceton-dinitrophenyl-hydrazon).

Ein flüssiges Wasserdampfdestillat wurde durch Ausäthern nicht erhalten. Die erschöpfend ausgeätherten nichtflüchtigen Anteile gaben mit Natriumhypojodit Jodoform. Da nach dem Verestern keine Zerlegung in definierte Individuen möglich war, wurden sie mit 5-proc. Permanganatlösung bis zum Bestehenbleiben der Färbung behandelt, und vom MnO_2 abfiltriert. Nach Eindampfen der Lösung wurde der trockene Salzrückstand mit Methanol überschichtet, durch Einleiten trockener Salzsäure wurden die gebildeten Säuren verestert. Die erste Fraktion von 2,3 g siedete von 75—96°/$_6$; d_4^{20} 1,0684; n_D^{20} 1,42765.

$C_6H_{16}O_3$ (130)	Ber.	C 55,4	H 7,7
	Gef.	» 55,23	» 7,39

Äquiv.-Gew. 1. Carbonyltitration Gef. 134,2
2. Verseifung Gef. 132,1

Semicarbazon. Schmp. 190—192° (Zers.), Mischschmp. mit dem Semicarbazon des Lävulinsäure-methylesters ebenso.

Dinitro-phenylhydrazon. Schmp. 130—131°.

$C_{12}H_{14}O_6N_4$ (310,0)	Ber.	C 46,4	H 4,5	N 18,1
	Gef.	» 46,72	» 4,32	» 18,14

Aus den höher siedenden Anteilen konnte bisher kein definierter Ester gewonnen werden.

Oxydation des Germacrols mit Permanganat

10 g Germacrol wurden in 500 ccm Aceton unter Kühlung und Schütteln mit feingepulvertem Kaliumpermanganat bis zur bleibenden Färbung versetzt. Neutrale Anteile waren keine mehr vorhanden. Die Salze wurden genau so, wie oben beschrieben, in die Methylester übergeführt, aus denen durch Vacuumdestillation der Lävulinsäure-methylester (1,8 g) abgeschieden wurde. Weitere definierte Ester waren nicht faßbar. Im Oxydationsprodukt war sehr viel Oxalsäure nachweisbar.

Über bi- und polycyclische Azulene. XIII*)

Das bicyclische Caryophyllen als Azulenbildner

Von *Wilhelm Treibs*

Für das bicyclische Caryophyllen waren von J. L. Simonsen[1]) und von L. Ruzicka[2]) Strukturformeln aufgestellt worden. Als Folge unserer Untersuchungen über seine Autoxydation und katalysierte Wasserstoffperoxyd-oxydation zum Caryophyllen-oxyd $C_{15}H_{24}O$[3]), dessen chemische Abwandlungen obigen Formulierungen widersprachen, wurde das Konstitutionsproblem dieses in ätherischen Pflanzenölen häufig festgestellten Sesquiterpens in zahlreichen Laboratorien erneut intensiv bearbeitet. Durch eine Reihe von Veröffentlichungen der letzten Zeit sehen wir uns veranlaßt, über einige teilweise bereits vor Jahren erzielte eigene Ergebnisse zu berichten, die geeignet sein dürften, zur Klärung dieses aktuellen Problems der Sesquiterpen-chemie beizutragen. Zum Verständnis sei eine kurze Zusammenfassung der erwähnten fremden Untersuchungen vorangesetzt.

F. Sorm und Mitarbeiter[4]) sprachen auf Grund unserer Ergebnisse bei der Behandlung des Caryophyllen-oxyds mit Kaliumpermanganat und der Oxydation des Dihydro-caryophyllen-oxyds die Vermutung aus, daß dem Caryophyllen das neuartige Gerüst eines 0,2,7-Cyclo-undecans (Formel Ia oder Ib) zu Grunde liege. F. L. Dawson und G. R. Ramage[5]) schlossen eine der möglichen Formulierungen IIa der Caryophyllensäure, eines Abbauproduktes des Caryophyllens, durch Synthese und Vergleich aus. D. H. R. Barton[6]) erteilte der (+) *trans*-Caryophyllensäure, bzw. der (+) *trans*-Homocaryophyllensäure mit großer Wahrscheinlichkeit die Formel IIb (n = 1, bzw. n = 2) zu. D. H. R. Barton und A. S. Lindsey[7]) cyclisierten das von uns durch Oxydation des Caryophyllen-oxyds dargestellte Oxydoketon $C_{14}H_{22}O_2$ zu einem tricyclischen Oxyketon III, das sie über ein Diketon und Endion zu einer gesättigten, bicyclischen Dicarbonsäure $C_{12}H_{18}O_4$ (IVa) abbauten. Durch diese Reaktionsfolge glaubten die englischen Autoren,

*) XII. Mitt., A. **576**, 116 (1952).

[1]) W. L. Evans, R. G. Ramage, J. L. Simonsen, Chem. Soc. **1934**, 1806.

[2]) L. Ruzicka und W. Zimmermann, Helv. **18**, 219 (1935).

[3]) W. Treibs, B. **80**, 56 (1947).

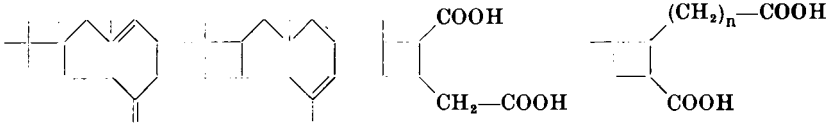
[4]) F. Sorm, L. Doleys und J. Pliva, Collection XV of Czechoslovak Chemical Communications Nr. 3—4, 187 (1950).

[5]) J. org. Chem. **1950**, 3523.

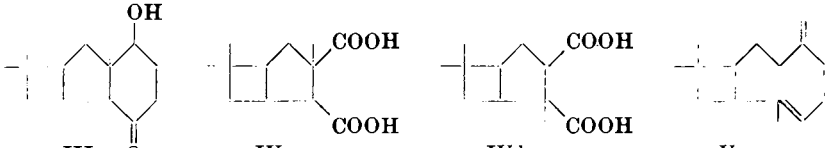
[6]) J. org. Chem. **1950**, 457.

[7]) Chemistry and Industry **1951**, 464.

die Formel Ib von Sorm bestätigt zu haben. Dagegen schlugen F. L. Dawson, G. R. Ramage und B. Wilson[8]) auf Grund ihrer Ergebnisse bei der oxydativen Aufspaltung des blauen Caryophyllen-nitrosits für Caryophyllen die abgeänderte Struktur V, und für die bicyclische Dicarbonsäure von Barton und Lindsay entsprechend die Formel IVb vor.



Ia Ib IIa IIb



III IVa IVb V

Zur Klärung des umstrittenen Caryophyllenproblems sind außer unserer Überführung in das Caryophyllen-oxyd, die die Voraussetzung dieser neueren Veröffentlichungen bildete, von grundlegender Bedeutung: 1. die Ergebnisse der Chromsäureoxydation und 2. die unerwartete Überführung des Caryophyllen-oxyds in Guajazulen durch Jod-dehydrierung. Über weitere Abwandlungen sowie chemische und biologische Zusammenhänge wird in Kürze berichtet werden.

Nach W. Treibs und H. Schmidt[9]) greift Chromsäure ähnlich wie Luftsauerstoff bei Terpenen meist reaktionsfähige Methylengruppen neben cyclischen Doppelbindungen an, wobei α, β-ungesättigte Alkohole und Ketone entstehen. Als wir Caryophyllen $C_{15}H_{24}$ vorsichtig in Eisessig mit der 3 Sauerstoffatomen entsprechenden Chromsäuremenge behandelten, erhielten wir in 40% Ausbeute einen Körper der Formel $C_{15}H_{20}O_2$, der durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffs und Carbonyl-titration nach Stillmann und Ried als Oxyketon charakterisiert wurde. Die Oxygruppe ist zweifellos tertiärer Natur, da sie sich nicht zur Ketogruppe weiteroxydieren läßt. Sie wird durch Ameisensäure und siedenden, schwefelsäure-haltigen Alkohol überhaupt nicht, durch Borsäure oder Stearinsäure nur unter tiefgreifender Veränderung abgespalten. Beim Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid und wasserfreiem Natriumacetat wird sie acetyliert. Das Oxyketon konnte

[8]) J. org. Chem. **1951**, 313.
[9]) B. **61**, 459 (1928).

durch Natrium und Amylalkohol zu einem Glykol $C_{15}H_{24}O_2$ reduziert werden. Eine Doppelbindung muß also neben der Ketogruppe stehen. Bei stärkerer Reduktion wurde die tertiäre Oxygruppe abgespalten und ein Alkohol $C_{15}H_{24}O$ erhalten. Die semicyclische Doppelbindung der Methylen-Seitenkette wird bei der Reduktion nicht angegriffen, da bei der Ozonisierung der Reduktionsprodukte reichlich Formaldehyd entstand. Der einen Doppelbindung des Caryophyllens läge demnach ein tertiäres Kohlenstoffatom benachbart im Widerspruch zu den Strukturformeln Ia und Ib von Sorm[4]) und von Barton und Lindsay[7]) und in Übereinstimmung mit dem Vorschlag V von Dawson, Ramage und Wilson[8]).

Unser nächstes Ziel war nunmehr die Isolierung der ersten Stufe der Chromsäureoxydation, also des bicyclischen Ketons $C_{15}H_{22}O$ durch vorsichtige Umsetzung des Caryophyllens mit wenig Chromsäure. Leider erfolgte der Übergang in die zweite Stufe des Oxyketons so schnell, daß eine stärkere Anreicherung des Ketons bisher nicht möglich war. Doch gelang uns seine Herausarbeitung aus den niedrigsiedenden Oxydations-anteilen über ein amorphes Semicarbazon oder über das Kondensationsprodukt mit Phenylhydrazin-p-sulfonsäure nach W. Treibs und H. Röhnert[10]). Das Caryophyllenon besitzt angenehmen und anhaftenden Geruch, der gleichzeitig an Campher und Jonon erinnert. Durch Chromsäure wurde es schnell zum Oxyketon weiteroxydiert. Unseres Wissens läge hier das erste Beispiel für einen derart bereitwilligen Angriff eines tertiär-gebundenen Wasserstoffatoms durch Chromsäure vor. Wir halten daher für wahrscheinlicher, daß das Oxyketon aus einem primär entstandenen Diketon durch spontane cyclisierende Aldolkondensation entstanden ist, in Analogie zu den bekannten Übergängen der Diketone aus Oktalin bzw. Guajol in Oxyketone bei Ozonbehandlung bzw. Permanganat-oxydation.

Durch Carbonyl-titration nach Stillmann und Ried stellten wir in den alkohollöslichen Anteilen der Nelkenöl-Nachläufe nach Entfernung der Sesquiterpen-alkohole über die Borsäureester geringe Ketonmengen fest. Über die Kondensationsprodukte mit dem Reagens P nach Girard, bzw. mit Phenylhydrazin-p-sulfonsäure nach Treibs und Röhnert[10]) gelang die Herausarbeitung eines natürlichen Caryophyllenons $C_{15}H_{22}O$, das nach Geruch und Konstanten vielleicht mit dem Keton der Chromsäureoxydation identisch ist. Leider mißlang uns in der Caryophyllen-Reihe bisher die Charakterisierung der Alkohole der verschiedensten Oxydationsversuche und der natürlichen Betulenole[11]), sowie verschiedener Ketone durch kristallisierte Derivate, so daß Übereinstimmungen

[10]) B. **84**, 433 (1951).
[11]) W. Treibs, B. **69**, 41 (1936); **71**, 613, 1794 (1938).

zwar vermutet, aber noch nicht bewiesen werden konnten. Im Gegensatz zum Verhalten anderer Terpene und Sesquiterpene wurden bei der durch Pervanadinsäure katalysierten Wasserstoffperoxyd-oxydation des Caryophyllens keine nennenswerten Ketonmengen erhalten.

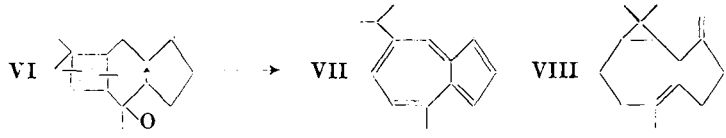
Beim Erhitzen mit Selen oder Jod färbte sich das natürliche Caryophyllen-Gemisch blau. Über das Phosphorsäureaddukt und das Trinitrobenzolat konnte Guajazulen herausgearbeitet werden. Bei längerem Erhitzen mit Jod erfolgte Drehungsanstieg von $-8^{0}56'$ auf $-32^{0}64'$. Das Isomerisierungsprodukt enthielt noch 2 Doppelbindungen und scheint nicht mit Cloven identisch zu sein. Im Sesquiterpen-Anteil aus Nelkenöl sind also Guajazulen-bildner enthalten, wobei noch ungeklärt ist, ob das bicyclische Caryophyllen als solcher in Frage kommt. Proazulene ließen sich — öfters in sehr geringer Menge — in den meisten Pflanzenölen nachweisen. Die Entscheidung konnte nur durch Prüfung an einem reinen Caryophyllen-Kohlenwasserstoff- oder -Derivat getroffen werden.

Löste man frisch umkristallisiertes Caryophyllen-oxyd (VI) in salzsäurehaltigem Eisessig oder in konz. Ameisensäure, so trat nach längerem Stehen eine schwache, bei Verwendung älterer Präparate eine stärkere Rotfärbung auf, die sich beim Erhitzen vertiefte. Eine ähnliche Erscheinung wurde früher am tricyclischen Patchoulialkohol mit Azulenskelett beobachtet. Beim Erhitzen des Oxyds mit Selen wurde zwar Selenwasserstoff-entwicklung, aber keine Blaufärbung festgestellt. Als wir aber reines Caryophyllen-oxyd mit einem Körnchen Jod vorsichtig zum Sieden erhitzten, erfolgte schnell Wasserabspaltung und Blaufärbung, und aus dem Dehydrierungsprodukt konnte wie üblich durch Ausziehen mit Phosphorsäure und über das Trinitrobenzolat reines Guajazulen (VII) herausgearbeitet und optisch identifiziert werden. Bei der gleichen Behandlung wurde Azulenbildung auch an dem Oxyketon der Chromsäure-oxydation beobachtet.

Daß das Caryophyllen ein Proazulen ist, und daß das Azulengerüst nicht erst infolge tiefgreifender Veränderungen unter dem Einfluß des Jods entstand, bewies die spontane Entstehung von Guajazulen bei relativ milden Einwirkungen: Caryophyllenoxyd ließ sich, wie wir in einer früheren Veröffentlichung[3]) beschrieben, beim Erhitzen mit wasserhaltigem Dioxan auf 200^{0} zu einem einfach-ungesättigten Keton und einem sekundären, doppeltungesättigten Alkohol isomerisieren. Wurde dieser Alkohol mit Chromsäure zum entsprechenden Keton oxydiert, so trat bei der Destillation des Reaktionsproduktes spontane Bildung von etwas Guajazulen auf. Auch beim Erhitzen der reinen Betulenole[11]), die zweifellos bicyclische Caryophyllen-Derivate sind, mit Jod zeigte

sich geringe Blaufärbung, die beim β-Betulenol stärker war als beim α-Isomeren.

Die Formulierung V des bicyclischen Caryophyllens von Dawson, Ramage und Wilson[8]), die von den vorgeschlagenen 0,2,7-Cycloundecan-Strukturen allein in Erwägung zu ziehen ist, setzt für den Übergang des Caryophyllen-oxyds (VI) in das Guajazulen (VII) außer der Cyclisierung (durch den Pfeil bezeichnet) noch die tiefgreifende und unwahrscheinliche Lösung von 2 C–C-Bindungen (in der Formel durch Striche angedeutet), sowie eine Neuknüpfung (durch Strichelung wiedergegeben) voraus.



Auch die bisherigen Ergebnisse des oxydativen Abbaus der Betulenole[11]) lassen sich nicht mit dieser Formulierung in Einklang bringen. Wir glauben, daß nur eine Strukturmitvorgebildetem Azulenskelett nach Art der Formel VIII, die wir lediglich als Beispiel anführen, den Übergang des Caryophyllens in das Azulen-System erklären kann, der wiederum die verhältnismäßig große Stabilität und Bildungsfreudigkeit dieses Systems beweist.

Für die Überlassung des Caryophyllens danken wir den Firmen VVB Schimmel-Miltitz und Plaimar in Perthes (Westaustralien). Die Analysen wurden von R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Chromsäure-oxydation des Caryophyllens zum Ketol

In 100 g Sesquiterpen-Gemisch aus Nelkenöl-Nachlauf vom Sdp. 118—123°/$_{12}$ (d_4^{20} 0,9034; α_D^{20} —8°56′; n_D^{20} 1,4983), mit 200 ccm Eisessig versetzt, wurde unter kräftigem Rühren und Eiskühlung die Lösung von 120 g CrO_3 in wenig Wasser, mit 200 ccm Eisessig verdünnt, einfließen lassen. Die Reaktion erfolgte sehr schnell. Der Eisessig wurde i. V. abdestilliert, der Rückstand mit 20-proc. Schwefelsäure und Eis zersetzt und erschöpfend ausgeäthert. Der Ätherlösung wurden die sauren Anteile durch Soda und Lauge entzogen. Der neutrale Ätherrückstand von 70 g wurde 2-mal fraktioniert, wobei die zähe Hauptfraktion (40 g) von 185—195°/$_{10}$ destillierte. d_4^{20} 1,0313, α_D^{20} —33°55′; n_D^{20} 1,50461.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232,3)	Ber.	C 77,55	H 8,68
	Gef.	» 77,25	» 9,25

Äquiv.-Gew. der Zerewitinoff-Bestimmung 240
„ der Carbonyl-Titration 232

Reduktion des Ketols zum Glykol

33 g Ketol in 500 ccm siedendem Amylalkohol wurden portionsweise mit 13 g Natrium versetzt und bis zur Lösung des Natriums erhitzt. Nach Abtreiben des Amylalkohols mit Wasserdampf wurde das Reaktionsprodukt ausgeäthert. Die Hauptfraktion des Ätherrückstandes (22 g) siedete von 190—200°/$_{10}$ und bildete ein gelbes, sprödes, nicht kristallisierendes Harz, das kein Carbonyl mehr enthielt.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236,4)	Ber.	C 76,22	H 10,20
	Gef.	» 76,02	» 10,61

Äquiv.-Gew. der Zerewitinoff-Bestimmung 122.

Wurden 10 g Ketol in gleicher Weise mit 20 g metall. Natrium reduziert, so siedete die etwas zähe Hauptmenge des Reaktionsproduktes bei 165—170°/$_{10}$. d_4^{20} 0,9719; α_D^{20} —7°50′; n_D^{20} 1,50029.

$C_{15}H_{24}O$ (220,4)	Ber.	C 81,76	H 10,96
	Gef.	» 81,26	» 10,98

Ketone $C_{15}H_{22}O$

A. *Keton der Chromsäure-oxydation.* 100 g Sesquiterpen aus Nelkenöl wurden wie oben in Eisessig mit 30 g CrO_3 oxydiert. Die flüchtigen Anteile wurden mit Wasserdampf abgetrieben, abgetrennt und mit 95-proc. Methanol ausgezogen. Ein Drittel der Methanollösung wurde mit der Lösung von je 10 g Semicarbazid-chlorhydrat und 10 g Natriumacetat in wenig Wasser versetzt, 2 Tage stehen lassen und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Anteile wurden mit Wasserdampf erschöpfend abgetrieben. Im Kolben blieb ein zähfestes, nicht kristallisierendes Semicarbazon zurück, das mit konz. wäßriger Oxalsäurelösung 1 Stunde im Ölbad gekocht und mit Wasserdampf destilliert wurde. Konstanten des Destillates, von angenehmem Geruch nach Jonon und Campher, siehe Tabelle.

Das 2. Drittel der alkohol. Lösung wurde, mit der gleichen Wassermenge verdünnt, mit 15 g Phenylhydrazin-p-sulfonsäure entsprechend der Vorschrift von Treibs und Röhnert[10]) behandelt. Konstanten des regenerierten Ketons siehe Tabelle.

Das letzte Drittel wurde mit 10 g Reagenz P nach Girard behandelt. Die Konstanten des regenerierten Ketons unterschieden sich nicht wesentlich von dem nach II herausgearbeiteten Keton.

$C_{15}H_{22}O$ (218,3)	Ber.	C 82,51	H 10,16
	Gef.	» 82,15	» 10,39

Äquiv.-Gew. der Carbonyltitration Gef. 226,2.

B. *Natürliches Keton* aus Nelkenöl-Nachlauf. Aus den in 90-proc. Methanol löslichen Anteilen des Nelkenöl-Nachlaufs wurden die Alkohole über die Borsäureester abgeschieden. Das Keton wurde dem Destillat von dieser Trennung wie unter A beschrieben zur Hälfte durch Reagenz P, zur Hälfte durch Phenylhydrazin-p-sulfonsäure entzogen.

Keton $C_{15}H_{22}O$	Sdp.	d_4^{20}	α_D^{20}	n_D^{20}
I der Chromsäureoxydation				
a) über Semicarbazon . . .	125—130/$_8$	0,9650	—12°55′	1,49385
b) mit Phenylhydrazin-p-sulfonsäure isoliert . . .	127—135/$_{10}$	0,9687	—14°30′	1,4923
II aus Nelkenöl-Nachlauf . . .	124—128/$_6$	0,9672	—10°8′	1,4942

Jod-dehydrierung des Caryophyllen-oxyds

Insgesamt 10 g reines, wiederholt umkristallisiertes Caryophyllen-oxyd wurden in Portionen von je 2 g in Reagenzgläsern auf dem Sandbad zum Sieden erhitzt und mit je einem Körnchen Jod versetzt. Unter lebhaftem Aufsieden wurde Wasser abgespalten und Jodwasserstoff entwickelt. Nach 10 Minuten war das Reaktionsprodukt grüngelb gefärbt. Bei der Wasserdampfdestillation ging blaues Azulen über, das, wie üblich, mittels Phosphorsäure ausgezogen und durch Chromatographieren über Al_2O_3 und über das Trinitrobenzolat gereinigt wurde. Schmp. 151°; Mischschmp. mit dem Trinitrobenzolat des reinen Guajazulens aus Guajol. Das aus dem Trinitrobenzolat über Al_2O_3 regenerierte Azulen ergab in Cyclohexanlösung im Spektral-densographen von Zeiss-Ikon die charakteristische Absorptionskurve des reinen Guajazulens, siehe A **576**, 114 (1952).

Jod-isomerisierung der Nelkenöl-sesquiterpene (gemeinsam mit U. Boelke[12])

A. In 50 g Sesquiterpen-Fraktion aus Nelkenöl, die auf dem Ölbad zum Sieden erhitzt wurden, wurden je Stunde 0,06 g Jod eingetragen. Die Drehung stieg nach 1 Std. auf —22,14°, nach 2 Std. auf —26,30°, nach 3 Std. auf —29,22° und nach 4 Stud. auf —32,64° an. Ein weiterer Anstieg erfolgte bei längerem Erhitzen nicht mehr. Das isomerisierte Gemisch siedete von 100—112°/$_8$.

Nach 5 und 10 Stunden wurde starke Azulenbildung festgestellt, die bei längerem Erhitzen abnahm. Das Azulen wurde über das Phosphorsäure-addukt herausgearbeitet und als Trinitrobenzolat vom Schmp. 151° (ebenso Mischschmp. mit dem Trinitrobenzolat des reinen Guajazulens aus Guajol) und die charakteristische Absorptionskurve des hieraus regenerierten Azulens als Guajazulen charakterisiert. Der 5 Stunden lang isomerisierte Kohlenwasserstoff gab sowohl bei der Jod- wie bei der Selen-dehydrierung weitere erhebliche Guajazulenmengen.

Einige Untersuchungen an Tropolonen und Vergleiche mit dem Colchicin

Von *Hans Fernholz, Ernst Hartwig**) und *Johann-Christoph Salfeld*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Mit 4 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 1. März 1952)

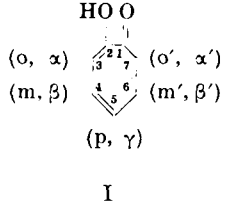
Das siebengliedrige, pseudoaromatische Ringsystem des Tropolons (I) wurde von Dewar auf Grund theoretischer Überlegungen entdeckt und zwar zur Erklärung der chemischen Eigenschaften der Stipitatsäure[1]). Wenig später wurde vom gleichen Autor

[12]) Ursula Boelke, Diplomarbeit Universität Leipzig 1950.

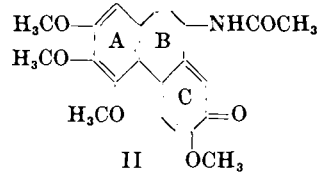
*) H. Lettré und E. Hartwig, Diplomarbeit Göttingen 1950, Dissertation Göttingen 1952.

[1]) Nature **155**, 50 (1945).

vorausgesagt, daß neben der Puberul- und Puberulonsäure auch das Colchicin ein Derivat des Tropolons sei[2]). Im Falle der zuerst genannten Naturstoffe konnte auf chemischem Wege die Richtigkeit dieser Vermutung bestätigt werden[3]). Bezüglich des komplizierteren Colchicinmoleküls hingegen stieß eine alleinige chemische Beweisführung auf Schwierigkeiten. Inzwischen konnten von Cook[4]) und von Doering[5]) zwischen dem Colchicein bzw. Colchicin und dem Tropolon bzw. seinem Methyläther gewisse Analogien festgestellt werden. Die Konstitution des Colchicins erscheint aber erst durch eine Röntgenanalyse von M. V. King und R. Pepinsky[6]) als geklärt. Es ist demnach, wie Dewar voraussagte, der Methyläther eines Tropolons (II).



I



II

Auch wir haben seit 1947 Versuche durchgeführt, die sich im wesentlichen damit beschäftigten, die chemischen Eigenschaften von Tropolonen bekannter Konstitution mit denen des Colchicins und Colchiceins zu vergleichen[7]). Unsere Arbeiten begannen mit dem 7-Methyl-4,5-benztropolon-methyläther[8]).

7-Methyl-4,5-benztropolon-methyläther

Ausgehend von Arbeiten Thieles und Mitarbeitern[9]), die gezeigt hatten, daß die Kondensation des o-Phthaldialdehyds mit Ketonen

[2]) M. J. S. Dewar, Nature **155**, 141, 479 (1945).

[3]) Übersichtsarbeiten über Tropolone, deren Synthesen und Reaktionen: J. W. Cook, J. D. Loudon, Quarterly Reviews, Chem. Soc. (London) **5**, 99 (1951); G. Huber, Angew. Chem. **63**, 501 (1951). Die zahlreichen Arbeiten von T. Nozoe und Mitarbeitern sind darin wenig berücksichtigt. Zusammenfassungen: T. Nozoe, Science Reports, Tôhoku University, I, **34**, 199 (1950); Proceedings Japan Acad. **26** (9), 29 (1950).

[4]) J. W. Cook, A. R. Gibb, R. A. Raphael, A. R. Somerville, Soc. **1951**, 503.

[5]) W. von E. Doering, L. H. Knox, Am. Soc. **73**, 828 (1951).

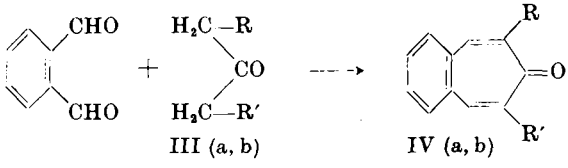
[6]) Vgl. Abstracts of Papers, 119. Meeting Am. Chem. Soc. **33**c (1951). Herrn Professor Erdtman, Stockholm, sei für seinen Hinweis auf diese Arbeit vielmals gedankt.

[7]) Vgl. H. Lettré, Angew. Chem. **63**, 421 (1951).

[8]) H. Lettré, J. Ch. Salfeld und E. Hartwig, Diplomarbeit Göttingen 1950.

[9]) J. Thiele und J. Schneider, A. **369**, 287 (1909); J. Thiele und E. Weitz, A. **377**, 1 (1910).

wie Methyläthylketon oder Aceton-dicarbonsäure-ester zu Derivaten des Benz-cyclo-heptatrienons führt, gelang einem von uns (S.) schon 1948 die Synthese eines Tropolon-methyläthers[8]).



Er erhielt mit Methoxymethyl-äthylketon (IIIa) als Kondensationspartner den 7-Methyl-4,5-benztropolon-methyläther (IVa) in farblosen Nadeln. Wir konnten damals keine Eigenschaften

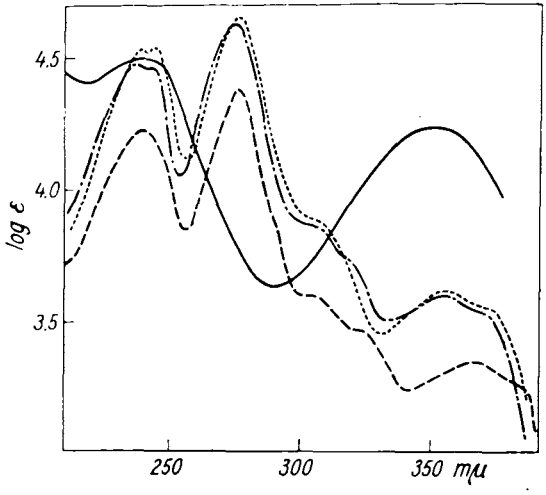


Fig. 1
– – – Colchicin (II)
· · · · · · Methyl-benztropolon-methyläther (IVa)
— · — Benztropolon-methyläther
— — — Benztropolon (IVb)
(Lösungen in Methanol)

dieser Verbindung auffinden, die mit denen des Colchicins vergleichbar gewesen wären. Die Verseifung des Äthers mußte mit Pyridinium-chlorid durchgeführt werden, während die des Colchicins nach ein- bis zweistündigem Kochen in 1-proc. Salzsäure vollständig ist[10]). Die Umlagerung zu einer aromatischen Carbonsäure erfolgte mit sehr geringer Ausbeute in der Ätzkalischmelze bei 200°

[10]) S. Zeisel, M. **4**, 162 (1883).

die des Colchicins zum Allocolchicin (VII) dagegen in praktisch quantitativer Ausbeute schon in einer 0,1- bis 1-proc. Natriummethylatlösung[11]). Eine Modellreaktion für die Aminierung des Colchicins zum Colchicamid[12]) blieb beim Methyl-benz-tropolonmethyläther ganz aus. Auch das Ultraviolettabsorptionsspektrum ließ kaum einen Vergleich mit dem des Colchicins zu (Fig. 1). Wir hielten darum eine Tropolon-Struktur des Ringes C im Colchicin für unwahrscheinlich, obwohl beide Methyläther Hydrochloride bildeten. Diese Salzbildung erschien aber als wenig charakteristisch, da auch ungesättigte Ringketone dazu befähigt sind[5, 8]).

4,5-Benztropolon

Unsere weiteren Bemühungen, den 4,5-Benz-tropolon-methyläther durch Kondensation von Phthalaldehyd mit Methoxyaceton darzustellen, blieben trotz Variierung der Reaktionsbedingungen erfolglos. Als Kondensationsprodukt wurde nur Benzofluorenon erhalten, dessen Bildung schon von Thiele[9]) bei der Kondensation mit Aceton beobachtet und gedeutet wurde.

Es gelang Tarbell[13]) zuerst, das 4,5-Benz-tropolon (IVb) mit Acetol (IIIb) als Kondensationspartner zu synthetisieren. Als Nebenprodukt erhielt er dabei Phthiocol. Er fand weiterhin, daß sich Phenoxy- und p-Nitrophenoxy-aceton mit Phthalaldehyd zu den entsprechenden Benz-tropolon-äthern kondensieren lassen.

Die Darstellung des 4,5-Benz-tropolons läßt sich, wie wir feststellen konnten, vereinfachen und verbessern, wenn an Stelle des Acetols Bromaceton verwendet wird, das im alkalischen Reaktionsmedium zu Acetol verseift wird. Dabei bildete sich keine nennenswerte Menge von Phthiocol. Trotzdem wurde eine durchschnittliche Ausbeute von 12,2% nicht überschritten, während wir nach der Methode von Tarbell nur eine 4,1-proc. Ausbeute erreichen konnten.

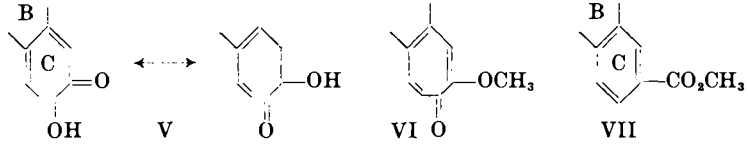
Es ist bemerkenswert, daß diese Art der Tropolon-Synthese bisher die einzige geblieben ist, die durch eine Kondensationsreaktion direkt zum Tropolon-Ringsystem führt. Bei allen anderen Synthesen[3]) wird ein schon vorgebildeter Siebenring benötigt. Wir haben verschiedene Versuche durchgeführt, um Tropolone durch eine ähnliche Kondensation zu erhalten, u. a. aus Maleinsäuredialdehyd mit Ketonen oder aus 1,3-Diketonen bzw. β-Oxymethylenketonen (wie Nitro-malondialdehyd, Oxymethylenaceton, Acetylaceton, Oxymethylen-cyclohexanon) mit geeigneten 1,2-Diketonen

[11]) H. Lettré, Angew. Chem. (A) **59**, 218 (1947); F. Šantavý, Helv. **31**, 821 (1948); H. Fernholz, A. **568**, 63 (1950).
[12]) S. Zeisel, M. **9**, 1 (1888).
[13]) D. S. Tarbell, G. P. Scott, A. Kemp, Am. Soc. **72**, 379 (1950).

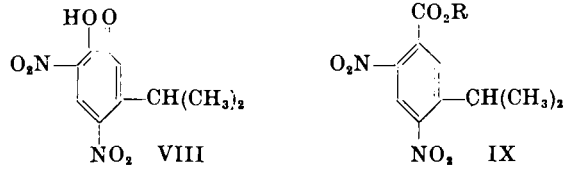
(wie Ketipinsäure-diäthylester). Tropolon-Derivate wurden dabei bisher noch nicht erhalten. Vergeblich war auch ein Versuch von Dewar[1]), Mesityloxyd und Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat zu kondensieren.

Die Struktur des 4,5-Benz-tropolons wurde von Tarbell eindeutig bewiesen[13]). Ein Vergleich der UV-Spektren dieses Produktes, seines Methyläthers und dem des Methyl-benz-tropolon-methyläthers zeigt volle Übereinstimmung (Fig. 1).

4,5-Benz-tropolon-methyläther erwies sich den oben erwähnten Umlagerungs-, Aminierungs- und Verseifungsversuchen gegenüber als ebenso widerstandsfähig wie der Methyl-benz-tropolon-methyläther. Tropolon-methyläther (I) zeigt dagegen ein dem Colchicin analoges Verhalten[5]), wenn man von graduellen Unterschieden in den Reaktionsbedingungen absieht. Die Reaktionen der Tropolone werden, wie insbesondere die Arbeiten von Nozoe erkennen lassen[3]), auffallend stark von der Stellung und der Art der Substituenten beeinflußt. Daran maßgebend beteiligt sind Veränderungen im Resonanzsystem des Tropolon-ringes. Es ist anzunehmen, daß die Resonanz des Tropolon-ringes im Benz-tropolon im Vergleich zu dem des Colchiceins durch den ankondensierten Benzolring stark behindert ist; denn Benz-tropolon bildet mit Diazomethan nur einen Methyläther, Colchicein (V) deren zwei[14]), nämlich (II) und Isocolchicin (VI):

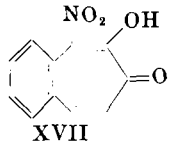


Eine Umlagerung wie die des Colchicins zum Allocolchicin (VII) war beim Benz-tropolon-methyläther nicht durchzuführen. Diese Reaktion, die einer Benzilsäure-Umlagerung gleichkommt, wurde damals als eine Stütze für die Hypothese Dewars angesehen[11]). Sie ist inzwischen verschiedentlich als für Tropolone charakteristisch erkannt und zu ihrer Konstitutionsermittlung herangezogen worden.

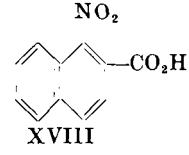


[14]) M. Sorkin, Helv. **29**, 246 (1946).

Eine extrem leichte Umlagerung dieser Art wurde von Nozoe aufgefunden[15]). Schon beim Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser lagert sich das Dinitro-hinokitiol (= -β-thujaplicin, VIII) in das entsprechende Dinitroderivat der m-Cuminsäure (IX) um. Diesen beschleunigenden Effekt der Nitrogruppe auf die Umlagerung fanden wir auch beim Mononitro-4,5-benz-tropolon (dargestellt aus Benztropolon mit konz. Salpetersäure in Eisessig). In wäßrig-alkalischer Lösung erleidet es eine Ringverengerung zur 1-Nitro-naphthoesäure-(2) (XVIII). Somit war es das 3-Nitro-4,5-benz-tropolon (XVII).



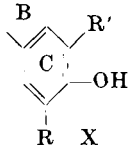
XVII

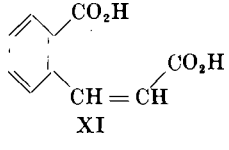


XVIII

Eine Nitrierung des Colchiceins (V) führte zu keinem kristallinen Produkt. Es zeigte nicht die für Colchicein (und Tropolone) charakteristische Eisenchlorid-Reaktion. Möglicherweise war schon bei der Nitrierung eine Umlagerung erfolgt, vgl. [16]).

Eine andere Art der Umlagerung in das aromatische Ringsystem ist seit langem in der Chemie des Colchicins bekannt. Dabei geht der Ring C des Colchiceins unter Verlust eines Kohlenstoff-Atoms in ein Phenol (N-Acetylcolchinol) über. So erhielt Windaus bei der Behandlung des Colchiceins mit Jod in kalter alkalischer Lösung N-Acetyl-jodcolchinol (X; R = J,R′= H)[17]). Verwendet man an Stelle des Jods Brom, so wird, wie wir feststellen konnten[18]), unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen N-Acetyl-dibromcolchinol (X; R = R′= Br) gebildet. Eine weitere Umlagerung dieser Art erfolgt nach Šantavý bei der Oxydation des Colchiceins mit Wasserstoffsuperoxyd in Natronlauge. Es entsteht N-Acetylcolchinol[19]) (X; R = R′= H).





XI

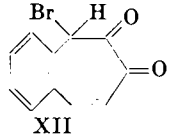
[15]) T. Nozoe und Mitarb., Proceedings Japan Akad. **26** (8), 14 (1950).
[16]) R. D. Haworth, P. R. Jefferies, Soc. **1951**, 2067.
[17]) A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-nat. Kl., Abt. A, 18. Abh. 1914.
[18]) Vgl. A. **576**, 147 (1952).
[19]) J. Čech, F. Šantavý, Coll. Czech. Chem. Comm. **14**, 532 (1949).

Die gleichen Reaktionen führten wir unter analogen Bedingungen am 4,5-Benz-tropolon durch. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten: gegen Jod in Natronlauge ist Benz-tropolon vollständig beständig; mit Hypobromitlösung wurde es zur Phthalsäure abgebaut, mit Wasserstoffsuperoxyd und Natronlauge dagegen zur o-Zimtcarbonsäure (XI). Dabei ist es unwahrscheinlich, daß β-Naphthol, wie man in Analogie zu X annehmen könnte, als Zwischenprodukt auftritt; denn β-Naphthol wird mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd zu Phthalsäure oxydiert.

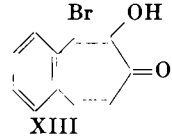
In ähnlicher Weise wie das Benz-tropolon wird auch Tropolon (I) mit Wasserstoffsuperoxyd in Natronlauge zu *cis, cis*-Muconsäure oxydiert[4]), während es sich sonst wie Colchicein verhält, nämlich mit Hypojodit 2,4,6-Trijodphenol, mit Hypobromit 2,4,6-Tribromphenol[5]) ergibt.

Eine weniger durchgreifende Veränderung des Tropolon-Ringes fanden wir bei Bromierungen des 4,5-Benz-tropolons. Versetzt man eine Lösung von Benz-tropolon in Tetrachlorkohlenstoff bei 30° mit einem Überschuß an Brom, so scheidet sich bald ein rotbraunes Produkt aus, das aus bromhaltigem Tetrachlorkohlenstoff zu gelben Nadeln umkristallisiert werden kann. Die Analyse stimmt mit der Bruttoformel $C_{11}H_7O_2Br$ überein. Diese Verbindung zeigt nicht mehr die für Tropolone charakteristische Eisenchlorid-Reaktion, und wir glauben, daß es sich um ein Bromderivat des Benz-cycloheptadiendions handelt. Dieses dürfte durch die nachfolgenden Beobachtungen bestätigt werden.

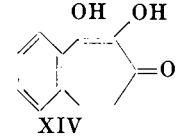
Beim Erwärmen des Bromproduktes auf 90° tritt eine Isomerisierung zu einer Verbindung ein, die wie ein Tropolon eine intensive Eisenchlorid-Färbung zeigt. Die gleiche Umlagerung findet in kochendem wäßrigen Methanol statt. Diese Isomerisierung läßt sich zwanglos deuten, wenn man für das primäre Bromprodukt die Struktur XII, für das daraus entstehende Brom-tropolon die Struktur XIII annimmt.



XII



XIII



XIV

Ein neuartiges Verhalten zeigte XII in alkalischem Medium. Beim Ansäuern einer Lösung dieses Produktes in einer $n/_1$-Natriumcarbonatlösung wurde ein gelber Niederschlag erhalten, der sich aus Wasser umkristallisieren ließ. Das Produkt zeigt eine Eisenchlorid-Reaktion und besitzt nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{11}H_8O_3$. Ein Bromatom ist somit durch eine Hydroxylgruppe

ersetzt worden. Da es mit einer Oxynaphthoesäure, deren Bildung möglich gewesen wäre, nicht identisch ist, halten wir dieses Produkt für das 3-Oxy-4,5-benz-tropolon (XIV). Mit den Formulierungen XII, XIII und XIV stimmen auch die UV-Absorptionsspektren der einzelnen Reaktionsprodukte überein (Fig. 2).

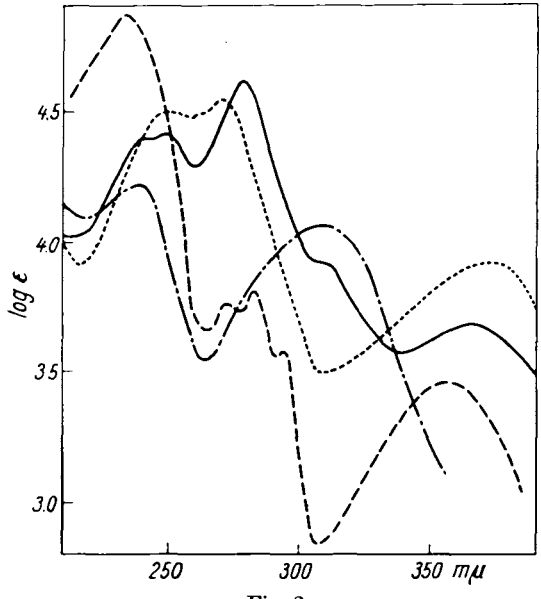
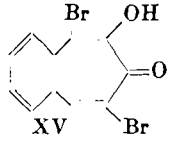


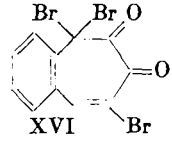
Fig. 2
——— Brom-benztropolon (XIII)
····· Oxy-benztropolon (XIV)
— · — Brom-benz-cycloheptadien-dion (XII)
— — — 3-Oxy-naphthoesäure-(2)
(Lösungen in Methanol)

Die Tendenz des Benz-tropolons, bei einer Perbromierung (Überschuß an Brom) in ein Benz-cyclo-heptadiendion überzugehen, konnten wir weiterhin beim Dibrom-benz-tropolon nachweisen. Dieses Produkt wurde bei der Umsetzung von 1 Mol Benz-tropolon mit 2 Mol Brom in essigsaurer Lösung erhalten. Es zeigt die normale Eisenchlorid-Reaktion und wird wie Benz-tropolon mit Hypobromit zur Phthalsäure abgebaut. Dieser Abbau ist gleichzeitig der Nachweis dafür, daß die Bromsubstituenten sich im Tropolonring befinden. In Analogie zu Bromderivaten anderer Tropolone dürfte es sich um das 3,7-Dibrom-4,5-benz-tropolon (XV) handeln. Behandelt man dieses Produkt in essigsaurer Lösung weiterhin mit Brom, so erhält man eine Substanz, die keine Färbung mit Eisen-

chlorid zeigt, und deren UV-Spektrum sich stark von dem der Benz-tropolone unterscheidet, dagegen dem des Bromproduktes XII ähnelt. Die Analyse spricht für die Bruttoformel $C_{11}H_5O_2Br_3$. In Analogie zu XII halten wir diese Verbindung für das 3,3,7-Tribrom-4,5-benz-cyclo-hepta-4,6-diendion-(1,2) (XVI).



XV



XVI

Es liefert wie XII, aber im Gegensatz zu den Benz-tropolonen, eine amorphe Fällung mit *o*-Phenylendiamin und enthält ein „aktives" Bromatom; denn es läßt sich mit schwefliger Säure reduzieren. Dabei wird Dibrom-benz-tropolon zurückerhalten.

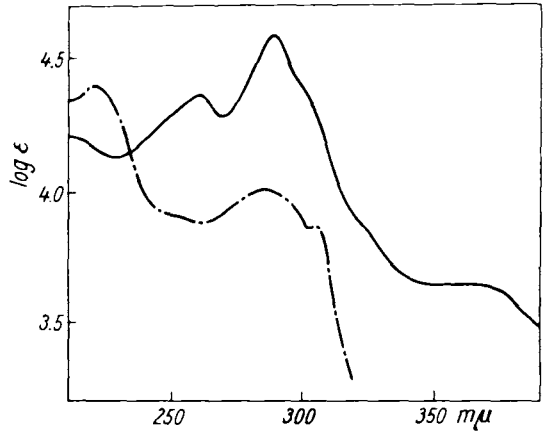


Fig. 3
Dibrom-benztropolon (XV)
— . — Tribrom-benz-cycloheptadien-dion (XVI)
(Lösungen in Methanol)

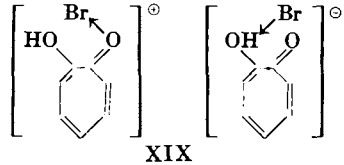
Bei unseren Versuchen leitete uns der Gedanke, das chemische Verhalten einfacher Tropolone mit dem des Colchicins oder Colchiceins zu vergleichen. Die Perbromierung von Tropolonen interessierte deshalb, weil Windaus[20]) durch eine gleiche Reaktion aus Colchicein eine „Tribrom-colchicein-säure" erhalten hat, worüber anschließend berichtet wird. Da sich aber das Benztropolon als ein

[20]) A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-nat. Kl., 16. Abh. 1914.

wenig geeignetes „Colchicinmodell" erwies, haben wir weitere Perbromierungs-Versuche mit dem Tropolon (I) durchgeführt.

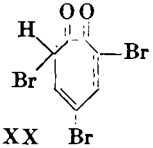
Perbromierung des Tropolons

Vor kurzem berichtete Cook[21]) über ein Bromprodukt des Tropolons, das sich bei vorsichtiger Bromierung als roter Niederschlag ausscheidet. Diesem „Complex" wurde eine ionische Formel (XIX) zuerteilt.

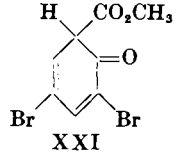


XIX

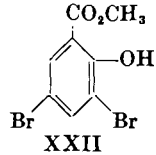
Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangte auch Nozoe[22]), der diesen Komplex als eine dem Chinhydron ähnliche Molekülverbindung ansieht. Bei unseren Versuchen wurde dieser Komplex durch einen Überschuß an Brom wieder in Lösung gebracht und unter gleichzeitiger Zugabe von Wasser erwärmt. Als Reaktionsprodukt wurde dabei neben dem schon bekannten 3,5,7-Tribrom-tropolon eine Substanz erhalten, die keine Eisenchloridfärbung mehr zeigte. In besserer Ausbeute erhielten wir das gleiche Produkt aus o-Bromtropolon. Es läßt sich aus bromhaltiger Essigsäure umkristallisieren. Aus der Analyse ließ sich keine genau stimmende Bruttoformel ableiten. Bei einer Zusammensetzung $C_7H_3O_2Br_3$, die wir für die wahrscheinlichste halten, bleibt ein Mehrgehalt von 3% Brom. Dieser Überschuß an Brom wirkt anscheinend stabilisierend auf die Verbindung, denn beim Umkristallisieren aus bromfreien Lösungsmitteln tritt Zersetzung ein. Wird außerdem das Brom mit Schwefeldioxyd entfernt, so lagert sich die Verbindung in 3,5,7-Tribromtropolon um. Da der Eisenchlorid-Test negativ ist, das UV-Spektrum von dem des Tropolons sich wesentlich unterscheidet (Fig. 4), halten wir diese Verbindung in Analogie zu XII für ein Tribrom-cycloheptadien-dion (XX). Von dem Bromprodukt XIX unterscheidet es sich schon allein dadurch, daß es farblos ist. Eine interessante



XX



XXI



XXII

[21]) J. W. Cook, A. R. M. Gibb, R. A. Raphael, Soc. **1951**, 2244.
[22]) T. Nozoe und Mitarb., Proceedings Japan Akad. **27** (5), 224 (1951).

Umlagerung dieser Verbindung kann man als eine weitere Stütze für die Formulierung XX ansehen. Behandelt man XX bei Zimmertemperatur oder noch besser unter Kühlung mit methanolischer Kalilauge, so bildet sich unter lebhafter Erwärmung in guter Ausbeute 3,5-Dibrom-salicylsäure-methylester (XXII). Die Reaktion läßt sich am besten über XXI deuten.

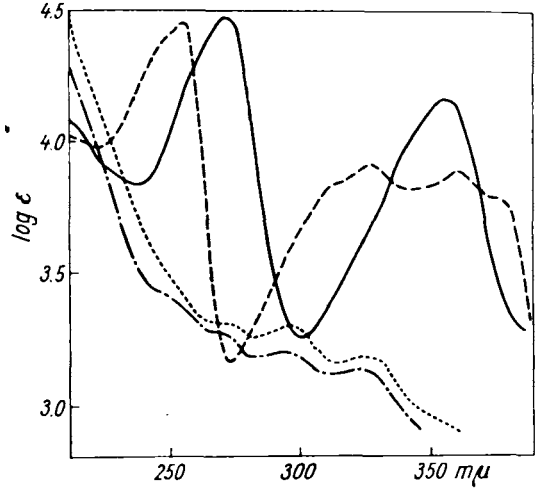


Fig. 4

Tribrom-tropolon (XXIII)
— — — Brom-tropolon (I)
····· Tetrabrom-cyclo-heptadien-dion (XXIV)
— · — Tribrom-cyclo-heptadien-dion (XX)
(Lösungen in Methanol)

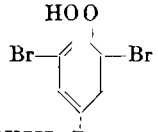
Dieser Weg vom Tropolon zu einem Derivat der Salicylsäure ist neuartig, da er über Bromprodukte verläuft. Vorher hatte Nozoe[23]) bei einem Versuch, die Diazoniumsalze des o- und o'-Amino-hinokitiols der Sandmeyer-Reaktion zu unterwerfen, eine ähnliche Ringverengerung des Tropolon-Ringes beobachtet, während Haworth[16]) aus dem Diazoniumsalz des α'-Amino-β-methyltropolons beim Erwärmen in verd. Schwefelsäure 4-Methylsalicylsäure erhielt.

Eine weitere Perbromierung führten wir am Tribrom-tropolon (XXIII) durch. Es wurde dabei wiederum eine Verbindung erhalten, die sich durch das Ausbleiben der Eisenchlorid-Reaktion und durch das UV-Spektrum ganz wesentlich von einem Tropolon unterscheidet (Fig. 4).

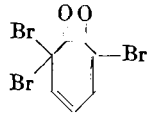
[23]) T. Nozoe, Y. Kitahara, K. Doi, Am. Soc. **73**, 1895 (1951).

Auf Grund der Analyse läßt sich eine Bruttoformel $C_7H_2O_2Br_4 \cdot 2\,H_2O$ berechnen. Das Produkt würde dann wie XX einen Mehrgehalt von 3% Brom enthalten, den es zur Stabilisierung benötigt. Bei der Behandlung mit schwefliger Säure wird Tribrom-tropolon zurückgebildet. Man könnte dieses Perbromierungsprodukt aus der pseudo-aromatischen Reihe der Tropolone zu dem „Tribromphenolbrom" oder „Tribromphenylhypobromit" als einem Beispiel aus der aromatischen Verbindungsklasse in Parallele setzen und es „Tribrom-tropolon-brom" nennen. Wir glauben, daß es mit der Formulierung XXIV vorerst am einfachsten wiedergegeben wird, da es den anderen, oben beschriebenen Diketonen sehr ähnlich ist.

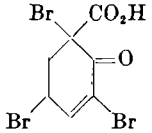
Auch das Tribrom-tropolon-brom (XXIV) lagert sich im alkalischen Medium um, und zwar entsteht daraus mit methanolischer Kalilauge in der Kälte in guter Ausbeute 2,4,6-Tribromphenol (XXVI). In Analogie zu der vorher erwähnten Umlagerung von XX über XXI zu XXII läßt sich auch die Bildung des Tribromphenols aus XXIV am einfachsten über XXV erklären.



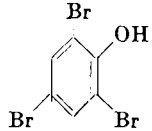
XXIII



XXIV



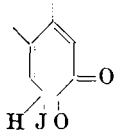
XXV

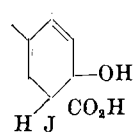


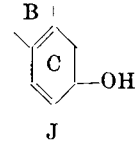
XXVI

Die Umlagerung eines Tropolon-Ringes in ein Phenol wurde oben schon als eine Tropolon-Reaktion allgemeinerer Art (V zu X) beschrieben. Sie erfolgt, wenn man Tropolon oder Colchicein in einer Hypobromit- oder Hypojodit-Lösung behandelt. In unseren letzteren Versuchen erscheint eine gleiche Reaktion schrittweise vorgenommen zu sein, so daß die einzelnen Verbindungen wie XXIII und XXIV auch als Zwischenprodukte aufgefaßt werden können, durch deren Isolierung wir einen Einblick in diese Umlagerungsreaktion erhalten haben.

Bisher wurde der Übergang eines Tropolon-Ringes in ein Phenol stets als eine Benzilsäure-Umlagerung betrachtet. Die Bildung des N-Acetyl-jodcolchinols (XXVII) aus Colchicein (V) mit Jod in Alkali wird von Šantavý[19]) über die zwei nachfolgenden Zwischenprodukte formuliert.







XXVII

Die analoge Reaktion des Tropolons, bei der o-Jodphenol entsteht, wird von Doering[5]) etwas anders, aber auch als eine Benzilsäure-Umlagerung aufgefaßt.

Wir möchten dagegen einen Reaktionsmechanismus von XXIV über XXV nach XXVI für wahrscheinlicher halten; das bedeutet, daß diese Umlagerungsreaktion nicht einer Benzilsäure-Umlagerung gleichzusetzen ist.

Herrn Professor Dr. Lettré sind wir für seine Anregungen und für die Förderung dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet. Herrn Dr. Fischer, Mikrochem. Labor. der Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, danken wir sehr für die Durchführung der Analysen. Die UV-Absorptionsmessungen wurden von Fräulein Dr. Piazolo an einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU ausgeführt. Wir möchten ihr dafür unseren besten Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche

7-Methyl-4,5-benztropolon-methyläther (IVa)

3 g Phthalaldehyd wurden mit 2,4 ccm Methoxymethyl-äthylketon in 120 ccm Alkohol unter Zusatz von 6 ccm einer 3-proc. wäßrigen Kalilauge 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Danach wurde bis zur Trübung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die ätherische Lösung eingedampft und der erhaltene dunkle Rückstand zweimal aus Benzol umkristallisiert. Das Kristallbenzol enthaltende Produkt schmilzt bei 84°, nach dem Entfernen des Benzols i. V. auf dem Wasserbade bei 66—68°. Aus Äther-Petroläther wurde es in langen, farblosen Nadeln von 70° erhalten. Die Kristallisation bereitete zuerst Schwierigkeiten. Es ließen sich dann durch Adsorption an Aluminiumoxyd und Elution mit Äther Kristalle gewinnen, mit denen angeimpft wurde. Ausbeute 1,1 g.

Nach folgendem Verfahren ließ sich die Ausbeute etwas verbessern: Ein Gemisch von 5 g Phthalaldehyd, 3,8 g Methoxymethyl-äthylketon, 700 ccm Wasser und 18 ccm 2n-Natronlauge wurde 8 Tage lang bei Zimmertemperatur unter gelegentlichem Umschütteln stehen gelassen. Es schieden sich dabei bräunliche Öltropfen ab. Das Reaktionsgemisch wurde darauf erschöpfend ausgeäthert, die ätherische Schicht mit Sodalösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Äther aufgenommen und daraus durch Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff das gelbe, feinkristalline Hydrochlorid vom Schmp. 112° erhalten. Zur Gewinnung des freien Methyläthers wurde das Hydrochlorid mit 2n-Natronlauge übergossen, dann wurde ausgeäthert und nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 2,1 g, Schmp. 70°[24]).

$C_{13}H_{12}O_2$ (200,2)	Ber. C 77,97	H 6,04
	Gef. » 77,88	» 6,09

Zur Verseifung des Äthers wurden 0,1 g mit 2 g Pyridiniumchlorid zunächst auf 200°, dann eine Stunde auf 150° erhitzt. Es wurde dann mit Wasser versetzt und eine gelbe, amorphe Substanz erhalten, die eine intensive dunkelbraune, grünstichige Eisenchlorid-Reaktion zeigte.

[24]) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4,5-Benztropolon (IVb)

14 g Phthalaldehyd wurden in 1900 ccm Wasser suspendiert und mit 50 ccm 5n-Natronlauge versetzt. Nachdem Lösung eingetreten war, wurden 14,2 g Bromaceton hinzugegeben und 5 Minuten kräftig geschüttelt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die rotbraune Lösung filtriert, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform verdampft und der zähflüssige Rückstand in wenig heißem Methanol aufgenommen. Beim Erkalten schied sich das Benztropolon daraus in hellbraunen Kristallen ab. Es wurde unter Zusatz von wenig Tierkohle aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 159°.

Abbau zur Phthalsäure. 0,5 g Benztropolon, mit wenig Wasser verrieben, wurden mit 2 ccm 5n-Natronlauge versetzt. Dabei schied sich das gelbe Natriumsalz des Benztropolons aus. Unter Umrühren wurde dazu eine Lösung von 0,5 ccm Brom in 5 ccm 6n-Natronlauge gegeben. Nachdem Lösung eingetreten war, wurde das überschüssige Brom mit schwefliger Säure entfernt. Nach dem Ansäuern wurde ausgeäthert. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 200—203° (Zers.). Es wurden 0,2 g Phthalsäure erhalten.

Der gleiche Abbau bei Verwendung von Kalilauge führte nicht zur Phthalsäure, sondern zu bromhaltigen Produkten.

Abbau zur o-Zimtcarbonsäure (XI). 0,4 g Benztropolon wurden in einem Gemisch von 2,5 ccm n/1-Kalilauge und 20 ccm Wasser gelöst und mit 2 ccm 25-proc. Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Das sich dabei ausscheidende Benztropolon wurde durch Zugabe von n/1-Kalilauge wieder in Lösung gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde dann 12 Stunden bei 50° sich selbst überlassen. Nach weiterem 14-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde angesäuert und in Eis gestellt. Der erhaltene Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. 0,2 g, Schmp. 188° (bei langsamem Erhitzen). Mischschmp. mit authentischer o-Zimtcarbonsäure ohne Depression.

$C_{10}H_8O_4$ (192,2)	Ber.	C 62,50	H 4,20
	Gef.	» 62,42	» 4,17

3-Nitro-4,5-benztropolon (XVII)

Zu einer mit Leitungswasser gekühlten Lösung von 1 g Benztropolon in 10 ccm Eisessig wurden 0,5 ccm konz. Salpetersäure (D 1,4) zugetropft. Das Gemisch wurde dann 3 Stunden auf etwa 40° erwärmt, danach mit dem vierfachen Vol. Wasser versetzt. Nach längerem Stehen in der Kälte hatte sich aus dem Reaktionsgemisch eine gelbe Kristallmasse ausgeschieden, die abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeute 0,4 g. Schmp. 206° (Zers.).

$C_{11}H_7O_4N$ (217,2)	Ber.	C 60,81	H 3,25	N 6,45
	Gef.	» 60,13	» 3,49	» 6,37

Umlagerung zu 1-Nitro-naphthoesäure-(2) (XVIII)

0,2 g Nitro-benztropolon wurden in wenig Methanol gelöst und bei 40° mit einigen Tropfen 2n-Natronlauge versetzt. Es trat eine vorübergehende Rotfärbung auf. Beim Ansäuern fiel ein fast farbloses Produkt aus, das nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 246° schmolz[25]). Ausbeute 0,15 g.

$C_{11}H_7O_4N$ (217,2)	Ber.	C 60,81	H 3,25	N 6,45
	Gef.	» 60,91	» 3,24	» 6,48

[25]) F. Mayer, T. Oppenheimer, B. **51**, 1242 (1919).

3-Brom-4,5-benz-cycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XII)

0,5 g Benztropolon wurden in 25 ccm CCl_4 in der Wärme gelöst und in die auf 30° abgekühlte Lösung 0,5 ccm Brom eingetropft. Dabei fiel ein rotbraunes Produkt aus, das sich aus bromhaltigem CCl_4 umkristallisieren ließ. Derbe goldgelbe Nadeln vom Schmp. 99° (Zers.) Ausbeute 0,3 g.

$C_{11}H_7O_2Br$ (251,1)	Ber.	C 52,60	H 2,81	Br 31,82
	Gef.	» 52,69	» 2,89	» 32,03

Beim Erhitzen auf 90—95° lagerte sich das Diketon XII in das 3-Brom-4,5-benztropolon (XIII) um. Es wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 152°. Ausbeute quantitativ.

3-Oxy-4,5-benztropolon (XIV)

0,2 g Diketon XII wurden mit wenig Wasser angerieben und in der Kälte mit 5 ccm n/1-Sodalösung versetzt. Es entstand eine hellbraune Lösung. Beim Ansäuern wurde ein hellgelbes Produkt erhalten, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser bei 134° schmolz. Feine gelbliche Nadeln, die in methanolischer Lösung eine schmutzig violette Färbung mit Eisenchlorid geben. Ausbeute 0,1 g.

$C_{11}H_8O_3$ (188,2)	Ber.	C 70,21	H 4,29	
	Gef.	» 69,93	» 4,24	

3,7-Dibrom-4,5-benztropolon (XV)

Zu einer Lösung von 1 g Benztropolon in 20 ccm Eisessig wurden 0,6 ccm Brom langsam zugetropft. Nach 3-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde auf dem Wasserbade schwach erwärmt, wobei die ausgeschiedenen Kristalle wieder in Lösung gebracht wurden. Beim Abkühlen schieden sich Kristalle in Form langer Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 145° schmolzen. Ausbeute 0,7 g.

$C_{11}H_6O_2Br_2$ (330,0)	Ber.	C 40,03	H 1,83	Br 48,44
	Gef.	» 40,17	» 1,89	» 50,05

Der Abbau mit Hypobromit wurde in ähnlicher Weise durchgeführt wie beim Benztropolon und führte zur Phthalsäure.

3,3,7-Tribrom-4,5-benzcycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XVI)

0,4 g Dibrom-benztropolon wurden in 4 ccm Eisessig gelöst und mit 0,4 ccm Brom langsam versetzt. Die auf dem Wasserbade schwach erwärmte Lösung wurde unter Umschwenken mit etwa 10 ccm Wasser versetzt. Dabei schied sich ein gelbes Öl aus, das aus Methanol kristallisierte. Gelbe Nädelchen vom Schmp. 106° (Zers.). Ausbeute 0,3 g.

$C_{11}H_5O_2Br_3 \cdot CH_3OH$ (440,9)	Ber.	C 32,68	H 2,06	Br 54,34
	Gef.	» 32,62	» 2,06	» 54,54

Beim Einleiten von Schwefeldioxyd in eine methanolische Lösung dieses Tribromproduktes schieden sich nach Zugabe von Wasser lange Nadeln vom Schmp. 145° aus: Dibrom-benztropolon (XV).

3,5,7-Tribrom-cycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XX)

a) *Aus Tropolon.* Zu einer Lösung von 0,85 g Tropolon in 10 ccm Eisessig wurden 1,1 ccm Brom zugetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 60° erwärmt und mit etwa dem 2,5-fachen Vol. Wasser verdünnt. Es schied sich bald ein kristallines Produkt ab, das sich als Tribrom-tropolon erwies (Schmp. 125°). Nach weiterem Verdünnen der Mutterlauge wurden etwa 100 mg des Diketons XX erhalten. Schmp. 110° (Zers.).

b) Aus *o-Bromtropolon.* 1 g o-Brom-tropolon wurde in 10 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst und in die noch warme Lösung 1,1 ccm Brom eingetropft. Es wurde dann auf 60° erwärmt und solange mit Wasser versetzt, bis eine bleibende Trübung entstand. Bei weiterem schwachen Erwärmen auf dem Wasserbad trat Kristallisation ein. Es wurde abgekühlt, abgesaugt und aus verd. bromhaltiger Essigsäure umkristallisiert. Das Produkt zeigte keine Eisenchlorid-Reaktion und schmolz unscharf bei 110° (Zers.).

$C_7H_3O_2Br_3$ (358,8)	Ber. C 23,43	H 0,84	Br 66,78
	Gef. » 22,03	» 0,87	» 69,84

Wahrscheinlich ist das Produkt mit Tetrabrom-cycloheptadien-dion verunreinigt.

Eine Lösung dieses Produktes XX in Methanol wurde mit Schwefeldioxyd behandelt. Nach dem Verdünnen mit Wasser schied sich ein kristallines Produkt ab, das bei 125° schmolz: 3,5,7-Tribrom-tropolon.

3,5-Dibrom-salicylsäure-methylester (XXII)

0,5 g Tribrom-cycloheptadien-dion(XX) wurden in 5 ccm Methanol gelöst, in Eis-Kochsalz gekühlt und langsam mit 3 ccm 3n-methanolischer Kalilauge versetzt. Im Eisbad wurde dann mit 8 ccm Wasser verdünnt, von einer geringen Menge amorphen Produktes abfiltriert und mit verd. Schwefelsäure gefällt. Das kristalline farblose Produkt wurde mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 155°. Keine Depression mit der authentischen Substanz[26]). Ausbeute 0,3 g.

$C_8H_6O_3Br_2$ (310,0)	Ber. C 30,99	H 1,95	Br 51,56
	Gef. » 31,02	» 1,96	» 52,65

3,3,5,7-Tetrabrom-cycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XXIV)

1,28 g 3,5,7-Tribrom-tropolon wurden in 10 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und bei 40° tropfenweise mit 0,5 ccm Brom versetzt. Die noch warme Reaktionslösung wurde dann mit 10 ccm Wasser verdünnt und unter beständigem Umschwenken langsam abgekühlt. Dabei schieden sich feine, fast farblose Nadeln aus, deren Menge durch weiteres Verdünnen mit Wasser vergrößert wurde. Nach dem Umkristallisieren aus bromhaltiger verd. Essigsäure wurde das Produkt im Exsiccator (ohne Vakuum) über $CaCl_2$ getrocknet. Schmp. 121° (Zers.). Es zeigte keine Eisenchlorid-Reaktion. Ausbeute 1,48 g.

$C_7H_2O_2Br_4 \cdot 2H_2O$ (493,8)	Ber. C 17,02	H 1,22	Br 64,78
	Gef. » 17,87	» 1,34	» 68,14

Durch Behandeln mit schwefliger Säure wurde Tribrom-tropolon zurückerhalten.

Umlagerung zum 2,4,6-Tribromphenol (XXVI)

0,3 g Tetrabrom-diketon (XXIV) wurden in 3 ccm Methanol gelöst, in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und mit 2 ccm 3n-methanolischer Kalilauge langsam und unter Umschütteln versetzt. Nach dem Verdünnen mit 5 ccm Wasser wurde von einer geringen Trübung abfiltriert und angesäuert. Der farblose Niederschlag wurde mehrfach aus verd. Methanol umkristallisiert und durch Analyse und Mischschmp. als 2,4,6-Tribromphenol erkannt. Schmp. 92°. Ausbeute 0,18 g.

$C_6H_3OBr_3$ (330,8)	Ber. C 21,79	H 0,92	Br 72,45
	Gef. » 21,94	» 1,00	» 72,58

[26]) Peratoner, Gazz. Chim. Ital. **16**, 416 (1886).

Zur Kenntnis der Tribrom-colchiceinsäure

Von *Hans Lettré, Hans Fernholz* und *Ernst Hartwig**)

(Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 3. März 1951)

In seinen Untersuchungen über die Konstitution des Colchicins hat Windaus[1]) durch Einwirkung von Brom auf Colchicein in essigsaurer Lösung eine Verbindung erhalten, die er „Tribromcolchiceinsäure" nannte. Sie besitzt die Zusammensetzung $C_{21}H_{20}O_7NBr_3$; es sind demnach 3 Wasserstoffatome des Colchiceins ($C_{21}H_{23}O_6N$) durch Brom ersetzt worden und ein weiteres Sauerstoffatom in das Molekül eingetreten. Die Verbindung löst sich in verdünnter Sodalösung, spaltet beim Erhitzen auf 230° Kohlendioxyd ab und läßt sich mit Diazomethan verestern. Sie zeigt somit die Eigenschaften einer Carbonsäure. Auf Grund der damaligen Formulierung des Colchiceins als einer tautomeren o-Oxybenzaldehydform faßte Windaus die Bildung dieser Säure als eine Aldehydoxydation auf. Von Schiele[2]) wurde weiterhin festgestellt, daß das Reaktionsprodukt aus Diazomethan und Tribromcolchiceinsäure nach der analytischen Zusammensetzung zwei Methylengruppen mehr besitzt. Er nahm an, daß neben der Veresterung der Carboxylgruppe eine Methylierung der acetylierten Aminogruppe stattgefunden habe. Weitere Untersuchungen über diese Verbindung sind nicht beschrieben. Wir haben uns der Untersuchung der Tribromcolchiceinsäure zugewendet, um festzustellen, ob ihre Bildung mit der Formulierung des Colchiceins nach Dewar[3]) (Ring C als Tropolon) (I) in Einklang gebracht werden kann.

Nach Windaus[1]) wird diese Säure erhalten, wenn man eine Lösung von Colchicein in Eisessig bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Brom versetzt, das Gemisch dann erwärmt und anschließend mit Wasser versetzt, bis sich ein Niederschlag auszuscheiden beginnt. Wir fanden es zweckmäßig, diese Methode nur mit kleinen Ansätzen durchzuführen, da die Ausbeuten schwankend sind. Behandelt man Colchicein in einer Lösung in Tetrachlorkohlenstoff mit Brom, so fällt ein rotbrauner Niederschlag aus, der

*) E. Hartwig, Dissertation Göttingen 1952.

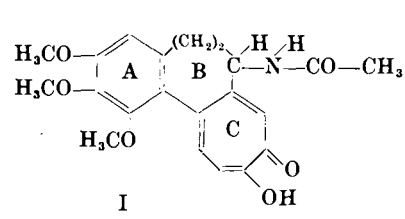
[1]) A. Windaus, A. **439**, 59 (1924); Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-naturw. Klasse, Ab. A, 1914, 18. Abh., 1919, 16. Abh.; A. Windaus und H. Schiele, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physikal. Kl. 1923, 17.

[2]) Dissertation Göttingen 1922.

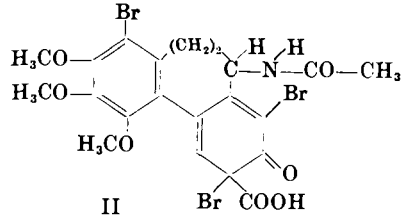
[3]) Nature **155**, 141, 479 (1945).

durch weitere Behandlung mit Brom in Eisessig in Tribromcolchiceinsäure übergeführt werden kann. Wir nehmen an, daß dieses Zwischenprodukt dem von Cook[4]) und von Nozoe[5]) beschriebenen roten Tropolon-Brom-Komplex analog ist (vgl. [6])). Dieses Darstellungsverfahren der Tribrom-colchiceinsäure hat den Vorteil, daß nur eine geringe Menge amorpher Nebenprodukte gebildet wird.

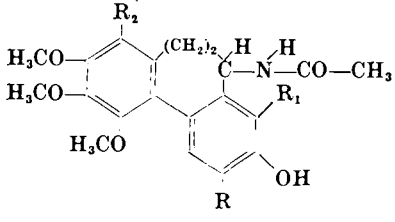
Um die Tribrom-colchiceinsäure zu einem bekannten Derivat des Colchicins in Beziehung zu setzen, haben wir uns zunächst bemüht, das Decarboxylierungsprodukt zu fassen. Wie schon oben erwähnt,



I

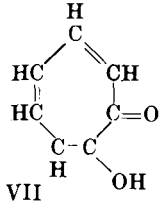


II

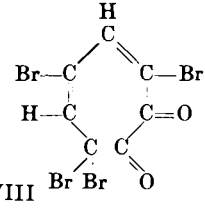


R

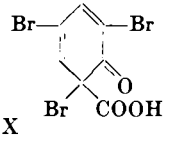
III R=R_1=R_2=Br
IV R=R_1=Br R_2=H
V R=Br R_1=R_2=H
oder R_1=Br R=R_2=H
VI R=R_1=R_2=H



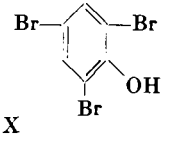
VII



VIII



IX



X

spaltet Tribrom-colchiccinsäure nach Windaus bei 230° Kohlendioxyd ab. Die gleiche Reaktion beobachteten wir bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf die Säure. Bei beiden Reaktionen konnte aber kein definiertes Produkt gefaßt werden. Zu einer präparativ brauchbaren Decarboxylierungsmethode führte die Beobachtung, daß die Tribrom-colchiceinsäure alkaliempfindlich ist. Erwärmt man sie in 2n-Sodalösung, so scheidet sich nach dem Ansäuern ein farbloses Produkt aus, das wir bisher nicht kristallin

[4]) J. W. Cook, A. R. M. Gibb und R. A. Raphael, Chem. Soc. **1951**, 2244.
[5]) Proc. Japan Akad. **27**.(5), 224 (1951).
[6]) H. Fernholz, E. Hartwig und J. Ch. Salfeld, A. **576**, 131 (1952).

erhalten haben. Jedoch ließ sich hieraus ein kristallines Hydrochlorid $C_{20}H_{21}O_5NClBr_3$ und durch Behandlung mit Dimethylsulfat und Alkali ein kristallines Methylierungsprodukt $C_{21}H_{22}O_5NBr_3$ erhalten. Formelmäßig wäre diese Verbindung als ein Tribrom-Substitutionsprodukt des N-Acetylcolchinol-methyläthers $C_{21}H_{25}O_5N$ anzusehen. Daß tatsächlich ein Derivat dieses Stoffes vorliegt, zeigte die Reduktion des Decarboxylierungsproduktes der Tribrom-colchiceinsäure mit Zinkstaub in alkalischer Lösung: hierbei wurde N-Acetylcolchinol (VI) erhalten, so daß das Decarboxylierungsprodukt ein Tribrom-N-acetylcolchinol darstellt.

N-Acetylcolchinol wurde von Windaus[1]) durch Behandlung von Colchicein mit Jod und Kalilauge erhalten, wobei zunächst N-Acetyl-jod-colchinol entsteht, das durch Reduktion mit Zinkstaub in alkalischer oder saurer Lösung in N-Acetyl-colchinol übergeht. Diese direkte Reaktion des Colchiceins mit Jod in alkalischer Lösung zu einem Derivat des N-Acetylcolchinols veranlaßte uns, die Einwirkung von Brom in alkalischer Lösung auf Colchicein zu untersuchen. Hierbei entsteht ein Dibrom-N-acetyl-colchinol, das durch Reduktion mit Zinkstaub in alkalischer Lösung in N-Acetylcolchinol übergeht. Die beiden Bromatome in dieser Verbindung (IV) sind in o,o'-Stellung zu dem phenolischen Hydroxyl im Ring C des N-Acetylcolchinols anzunehmen, da wir N-Acetylcolchinol durch Behandlung mit Brom und Lauge bei Raumtemperatur in das gleiche Dibromderivat überführen konnten. Hier sei ein früherer Befund erwähnt, daß N-Acetylcolchinol mit Jod und Lauge wieder in das N-Acetyl-jod-colchinol übergeht[7]), wobei also nur ein Halogenatom aufgenommen wird.

Aus Analogiegründen kann für 2 der 3 Bromatome des Tribrom-N-acetyl-colchinols auch die o,o'-Stellung zu der Phenolgruppe im Ring C angenommen werden. Einen Beweis dafür, daß Tribrom- und Dibrom-N-acetylcolchinol ein Bromatom in der gleichen Stellung besitzen, ergibt die partielle Entbromung mit Zinkstaub in saurer Lösung. Hierbei entsteht aus beiden Verbindungen das gleiche Monobrom-N-acetylcolchinol (V), das in alkalischer Lösung mit Zinkstaub in N-Acetylcolchinol übergeht.

Die Stellung des dritten Bromatoms konnte durch oxydativen Abbau festgelegt werden. Windaus[1]) konnte Colchicin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure abbauen, die aus den Ringen A und dem oxydativ abgebauten Ring B des Colchicins hervorgeht. Das Tribrom-N-acetylcolchinol liefert nun bei der analogen Oxydation eine Brom-trimethoxy-phthalsäure, für die nur die Formulierung einer 3,4,5-Trimethoxy-6-brom-phthalsäure möglich ist. Dibrom-N-acetylcolchinol hingegen

[7]) H. Lettré und H. Kölling, Dissertation Göttingen 1949.

ergibt bei diesem Abbau die gleiche Trimethoxy-phthalsäure, die auch aus Colchicin entsteht. Ein Bromatom des Tribrom-N-acetyl-colchinols (III) ist also am Ring A vorhanden, das Gleiche gilt für die Tribrom-colchiceinsäure.

Für die Tribrom-colchiceinsäure selbst erscheint die Formulierung II nach ihrem Verhalten begründet. Diese Formulierung stützt sich insbesondere auf das Verhalten des Tropolons gegen Brom[6]). Während aber das Tropolon (VII) bei der Bromierung in saurer Lösung Derivate des 7-gliedrigen Ringes (VIII) bildet und sich erst in alkalischer Lösung über das nicht gefaßte Zwischenprodukt IX in das aromatische System X umlagert, ist im Falle des Colchiceins die Zwischenstufe IX in Form der Tribrom-colchiceinsäure (II) isolierbar, die erst in alkalischer Lösung in das aromatische System übergeht. Die Reaktionsfähigkeit und Reaktionsweise der Tropolone hat sich als außerordentlich abhängig von der Substitution erwiesen[6]).

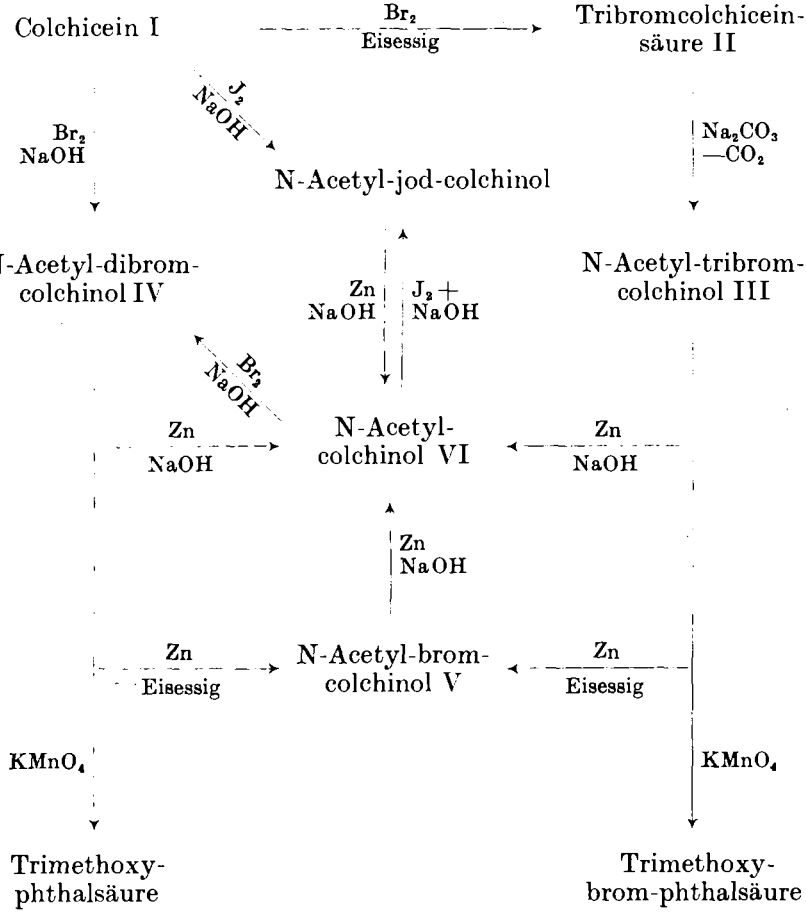
Wir haben die Befunde von Schiele[2]) über die Einwirkung von Diazomethan auf Tribrom-colchiceinsäure bestätigen können; das Reaktionsprodukt enthält 2 CH_2-Gruppen mehr. Durch Behandlung von Tribrom-colchiceinsäure mit Dimethylsulfat und Natronlauge in der Kälte konnte ein Produkt erhalten werden, das nur eine CH_2-Gruppe mehr enthält, das also als der wahre Methylester der Tribrom-colchiceinsäure anzusehen ist. Das UV-Spektrum dieses Methylesters stimmt völlig mit dem der Tribrom-colchiceinsäure überein, während das des mit Diazomethan erhaltenen Produktes sich hiervon unterscheidet. Die Annahme von Schiele, daß die weitere Methylengruppe an das N-Atom getreten ist, ist unwahrscheinlich, da Colchicein nur mit einem Molekül Diazomethan reagiert und in Colchicin und das isomere Isocolchicin übergeht[8]) und keine N-Methylierung stattfindet (das Analoge gilt für das N-Acetyl-colchinol, wie wir fanden). Wir möchten eher an die Möglichkeit einer Aufnahme der Methylengruppe unter Ringerweiterung denken[9]).

Der von Windaus[1]) durch Abbau des Colchicins erhaltene N-Acetylcolchinol-methyläther ist inzwischen von J. W. Cook[10]) synthetisiert worden. Die Reaktionen, die zu dieser in ihrer Konstitution feststehenden Verbindung führen, sind in dem nachstehenden Schema zusammengestellt. Nach den Untersuchungen über die Reaktionen des Tropolons mit Brom[6]) und über den Abbau der

[8]) M. Sorkin, Helv. **29**, 246 (1946).

[9]) Vgl. B. Eistert, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Verlag Chemie 1943, 359.

[10]) J. W. Cook, J. Jack, J. D. Loudon, Chem. Soc. **1951**, 1397; H. Rapoport, A. R. Williams, M. E. Cisney, Am. Soc. **73**, 1414 (1951).



Tribrom-colchiceinsäure ist ihre Entstehung mit der Formulierung des Ringes C des Colchicins als Tropolonring vereinbar.

Der Firma E. Merck-Darmstadt danken wir für die freundliche Überlassung von Colchicin, die uns die Durchführung dieser Untersuchungen ermöglichte. Herrn Dr. Fischer, Mikrochem. Labor der Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, danken wir sehr für die Durchführung der Analysen.

Beschreibung der Versuche

Tribrom-colchiceinsäure

1 g Colchicein wurde in 125 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Erwärmen gelöst und bei 40° mit 1 ccm Brom tropfenweise versetzt. Es schied sich ein rotbraunes Produkt aus, das nach Abkühlen auf 0° abgesaugt und mehrfach mit CCl_4 gewaschen

wurde. Es wog nach dem Trocknen bei 50° 2,25 g. Darauf wurde es in 5 ccm Eisessig gelöst und eine Lösung von 0,5 ccm Brom in 5 ccm Eisessig zugetropft. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt (nicht über 70°) und mit etwa 10 ccm Wasser versetzt. Dabei schied sich ein kristallines Produkt aus, das aus Eisessig umkristallisiert wurde. Lange, büschelförmig angeordnete Nadeln, die bei 240° sinterten und bei 268° schmolzen. Ausbeute 0,54 g.

Tribrom-colchiceinsäure-methylester

0,1 g Tribrom-colchiceinsäure wurden zunächst in 3 ccm 0,1n-Natronlauge gelöst, dann mit 5 ccm 2n-Natronlauge versetzt und nach Zugabe von 1 ccm Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Das ausgeschiedene farblose Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 282° (Zers.). Ausbeute 0,08 g.

$C_{22}H_{22}O_7NBr_3$ (652,2)	Ber.	C 40,51	H 3,40	N 2,15	Br 36,74
	Gef.	» 40,19	» 3,47	» 2,34	» 36,94

Einwirkungsprodukt von Diazomethan auf Tribrom-colchiceinsäure

Windaus[1]) hat über dieses Reaktionsprodukt nur angegeben, daß es in Alkali unlöslich ist. Aus der Dissertation von H. Schiele[2]) ist folgende Angabe entnommen: „Zu Tribrom-colchiceinsäure in methylalkoholischer Lösung wurde solange eine ätherische Diazomethanlösung hinzugegeben, bis kein Verbrauch von Diazomethan mehr festzustellen war. Der nach dem Abdestillieren der ätherischen Lösung zurückbleibende Ester der Tribrom-colchiceinsäure wurde aus Methylalkohol unter Wasserzusatz umkristallisiert und so in farblosen, langen, dünnen, an den Enden abgedachten Säulen erhalten, die bei 254° schmolzen. Nach den Analysen sind 2 Methylgruppen aufgenommen, von denen die eine wahrscheinlich am Stickstoff haftet."

$C_{23}H_{24}O_7NBr_3$ (666,2)	Ber.	C 41,49	H 3,63	N 2,10	Br 35,98	OCH_3	18,64
Schiele	Gef.	» 41,75	» 3,73	» 2,25	» 35,83	»	18,54
Eigenes Präparat	Gef.	» 41,51	» 3,66	» 2,29	» 36,30	»	18,62

N-Acetyl-tribrom-colchinol

0,5 g Tribrom-colchiceinsäure wurden mit 2 ccm Wasser verrieben und dann 10 ccm 2n-Natriumcarbonatlösung zugegeben. Nach einigen Stunden hatte sich eine breiige Masse gebildet, die nach dem Verdünnen mit 10 ccm Wasser bis zur vollständigen Lösung auf 80° erwärmt wurde. Nach dem Ansäuern und Erkalten wurde die farblose Fällung abgesaugt und getrocknet. Das Produkt selbst ließ sich nicht kristallisieren. Aber durch Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung wurde ein kristallines Hydrochlorid erhalten.

$C_{20}H_{20}NO_5Br_3 \cdot HCl$ (630,2)	Ber.	C 38,13	H 3,20	N 2,22	OCH_3 14,77
	Gef.	» 38,67	» 3,47	» 2,73	» 15,10

Methyläther. 2 g des amorphen Produktes wurden in 12 ccm 2n-Natronlauge gelöst und in der üblichen Weise mit 2 ccm Dimethylsulfat behandelt. Es schied sich ein öliges Produkt aus, das nach einiger Zeit fest wurde. Das getrocknete Produkt wurde in Äther gelöst und durch Filtration durch eine Aluminiumoxyd-Säule gereinigt. Es kristallisierte aus Cyclohexan. Schmp. 142°. Ausbeute 1,1 g.

$C_{21}H_{22}O_5NBr_3$ (608,1)	Ber.	C 41,48	H 3,65	N 2,30	Br 39,42
	Gef.	» 41,87	» 3,95	» 2,30	» 39,84

Reduktion zum N-Acetyl-brom-colchinol

0,3 g N-Acetyl-tribrom-colchinol wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und auf dem Wasserbade mit 2 g Zinkstaub (mit Kupfer aktiviert) erwärmt. Es schied sich bald eine kristalline Substanz aus. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, der Rückstand zweimal mit Eisessig ausgekocht und die vereinigten Filtrate mit Wasser versetzt. Dabei schieden sich farblose Kristalle aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 202° schmolzen. Ausbeute 0,09 g.

$C_{20}H_{22}O_5NBr$ (436,3)	Ber.	C 55,05	H 5,08	Br 18,32
	Gef.	» 55,11	» 5,21	» 18,33

Reduktion zum N-Acetylcolchinol

0,1 g N-Acetyl-tribrom-colchinol wurden in 5 ccm 2n-Natronlauge gelöst und mit 0,5 g Zinkstaub 5 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Nach 1-stündigem Stehen in der Wärme wurde der Zinkstaub abgesaugt und die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde durch Erwärmen kristallin. Aus Wasser umkristallisiert schmolz es bei 148—149°. Der daraus erhaltene Methyläther schmolz bei 196—199°. Beide Substanzen zeigten keine Schmp.-Depression mit authentischen Präparaten.

Oxydation zur 3,4,5-Trimethoxy-6-brom-phthalsäure

0,9 g N-Acetyl-tribrom-colchinol wurden in 35 ccm verd. Natronlauge gelöst, auf dem Wasserbade erhitzt und so lange mit einer 5-proc. Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis die Färbung 10 Minuten bestehen blieb. Dann wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, der Braunstein durch Einleiten von Schwefeldioxyd in Lösung gebracht und mehrfach ausgeäthert. Der Rückstand des Ätherextraktes führte zu einem hellgelben Öl, das zunächst i. V. bei 100° getrocknet, dann bei 140—160° i. V. sublimiert wurde. Aus abs. Äther umkristallisiert, wurde ein nicht ganz farbloses Produkt erhalten. Schmp. 132°.

$C_{11}H_9O_6Br$ (317,1)	Ber.	C 41,66	H 2,86	Br 25,20
	Gef.	» 42,02	» 3,00	» 23,64

N-Acetyl-dibrom-colchinol

a) *Aus Colchicein.* 1 g Colchicein wurde in 30 ccm 0,1 n-Kalilauge gelöst und solange tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 ccm Brom in 5 ccm 40-proc. Kalilauge versetzt, bis eine Trübung entstand. Das überschüssige Brom wurde mit Schwefeldioxyd entfernt, die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, der Niederschlag mit 300 ccm Wasser ausgekocht, bei 110° getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 226—228°. Ausbeute 0,3 g.

b) *Aus N-Acetylcolchinol.* 0,24 g N-Acetylcolchinol wurden in 0,1 n-Natronlauge gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 ccm Brom in 5 ccm 40-proc. Kalilauge versetzt. Aufarbeitung wie bei a). Schmp. 230°. Ausbeute 0,15 g.

$C_{20}H_{21}O_5NBr_2$ (515,2)	Ber.	C 46,62	H 4,12	N 2,72	Br 31,02
	Gef.	» 46,73	» 4,14	» 2,55	» 31,74

Die Reduktionen mit Zinkstaub in Eisessig zum N-Acetyl-brom-colchinol und mit Zinkstaub und Natronlauge zum N-Acetylcolchinol wurden wie beim N-Acetyl-tribrom-colchinol durchgeführt. Oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat ebenfalls wie dort. 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure-anhydrid. Aus Äther umkristallisiert; Schmp. 143°. Keine Schmp.-Depression mit einem aus Colchicin hergestellten Präparat.

Jodierung des N-Acetylcolchinols (H. Kölling[7])

0,25 g N-Acetylcolchinol, in wenig verd. Natronlauge gelöst, wurden zu einer Lösung von 0,5 g Jod und 2 g Kaliumjodid in 20 ccm Wasser gegeben. Nach 2-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, überschüssiges Jod durch Einleiten von Schwefeldioxyd reduziert und der schwach gelb gefärbte Niederschlag nach dem Absaugen mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 220—222°. Keine Depression beim Mischschmp. mit dem authentischen N-Acetyl-jod-colchinol. Ausbeute 0,3 g.

Abgeschlossen am 20. April 1952

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

576. Band

(Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium
der Universität Erlangen)

(Eingelaufen am 21. März 1952)

Über γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester und 4-Brom-penten-(2)-säure-methylester

Von *Emil Buchta* und *Karl Burger*

In einer im Jahre 1941 erschienenen Arbeit hat J. Schmitt[1]) als erster auf die Möglichkeit hingewiesen, das β-Carotin auf folgendem Weg zu synthetisieren: Umsetzung zweier Moleküle des damals noch unbekannten C_{18}-Ketons mit dem C_4-Mittelstück — in Form des 1,4-Butylen-dimagnesiumbromids — zum 1,6-Diol, Abspaltung zweier Moleküle Wasser zum Dihydro-β-carotin und anschließende Dehydrierung. Die Dehydrierung käme in Wegfall, wenn es gelänge die Grignard-Verbindung des 1,4-Dibrom-buten-(2) darzustellen und zur Umsetzung zu bringen. 1,4-Dibrom-buten-(2) reagiert mit Magnesium aber nicht unter Bildung einer Grignard-Verbindung, sondern es entsteht unter Entbromung Butadien[2]).

Nun liegt das System des 1,4-Dibrom-buten-(2) aber auch im α,α'-Dibrom-Δ^{β}-dihydromuconsäure-diäthylester (II) vor, und wir haben uns deshalb die Frage vorgelegt, ob es möglich ist, den Ester II darzustellen und ob er in der Lage ist, mit Zink und Ketonen oder Aldehyden nach Reformatzky zu reagieren. Man würde auf diese Weise zu Verbindungen kommen, die sich von den entsprechenden Produkten, die man mit der Grignard-Verbindung des 1,4-Dibrom-buten-(2) erhalten sollte, nur durch den Mehrgehalt zweier Carbäthoxygruppen unterscheiden. Durch nachfolgende Wasserabspaltung, Verseifung und Decarboxylierung wären dann Polyene zugänglich.

[1]) A. **547**, 103 (1941).

[2]) W. Teterin und A. Iwanow, C. **1936**, I, 2567; S. N. Chitrik, C. **1941**, II, 2556.

Weiterhin interessierten wir uns für die Darstellung des 4-Brompenten-(2)-säure-methylesters (XII) und seine Umsetzung mit Zink und Carbonylverbindungen nach Reformatzky. Mit Hilfe dieses Bromesters XII wäre die Möglichkeit gegeben, die in verschiedenen Naturstoffen vorhandenen Gruppierungen

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ -CH-CH_2-CH_2-COOH \end{array} \quad \text{bzw.} \quad \begin{array}{l} CH_3 \\ =C-CH=CH-COOH \end{array}$$

durch eine Reformatzky-Reaktion in entsprechende tetracyclische Ketone bzw. in Polyen-dialdehyde einzuführen. Als Beispiele für solche Naturstoffe seien die Cholsäure und das Bixin genannt.

γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester

Der gewünschte α,α'-Dibrom-Δ^{β}-dihydromuconsäure-diäthylester (II) schien uns zugänglich durch doppelte Bromierung des Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylesters (I) in Allylstellung mit N-Bromsuccinimid.

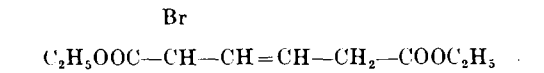
$$\underset{\text{I}}{C_2H_5OOC-CH_2-CH=CH-CH_2-COOC_2H_5} \rightarrow \underset{\text{II}}{C_2H_5OOC-\overset{Br}{C}H-CH=CH-\overset{Br}{C}H-COOC_2H_5}$$

Zur Darstellung des Diäthylesters I wurde zunächst nach der Vorschrift von O. Neunhoeffer[3]) gearbeitet. Die schlechten Ausbeuten und das zeit- und materialraubende Verfahren befriedigten jedoch nicht. Daraufhin versuchten wir die Darstellung nach E. H. Farmer[4]). Die Ausbeuten an I waren hier befriedigend, doch ist auch dieses Verfahren teuer und zeitraubend. Schließlich brachten wir in Erfahrung, daß das Δ^{β}-Dihydromuconsäure-dinitril als technisches Produkt zugänglich ist[5]), und die Badische Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen stellte uns in dankenswerter Weise 800 g dieser Verbindung zur Verfügung. Die Verseifung des Δ^{β}-Dihydromuconsäure-dinitrils führten wir mit Schwefelsäure durch. In einer nach Beginn der vorliegenden Arbeit erschienenen Publikation von H. F. Piepenbrink[6]) wird die Verseifung des Δ^{β}-Dihydromuconsäure-dinitrils mit Salzsäure beschrieben. Auf Grund der besseren Ausbeuten behielten wir jedoch Schwefelsäure (D. 1,45) als verseifendes Mittel bei.

[3]) B. **68**, 1774 (1935).
[4]) Chem. Soc. **1923**, 2531.
[5]) W. Reppe, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylens und Kohlenoxyds, Springer-Verlag 1949, Seite 43.
[6]) A. **572**, 94 (1951).

Die Bromierung von I mit N-Bromsuccinimid wurde zunächst ohne Zusatz von Dibenzoylperoxyd durchgeführt; auch nach 10-stdg. Kochen erhielten wir nur etwa 9% d. Th. an bromiertem Ester. Bei Zusatz von Dibenzoylperoxyd als Katalysator[7]) wurde nach etwa 2½-stdg. Kochen der bromierte Ester in einer Ausbeute von 85% d. Th. erhalten. Interessant war für uns die Tatsache, daß trotz des verwendeten großen Überschusses an N-Bromsuccinimid (doppelte molare Menge) nur der Monobromester gebildet wurde.

Diesem Monobrom-dihydromuconsäure-diäthylester schrieben wir zunächst die Struktur III zu.



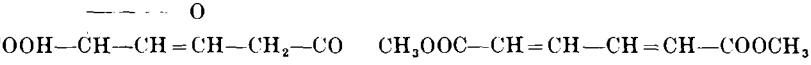
III

Wir versuchten nun, III mit N-Bromsuccinimid zu II weiter zu bromieren. Es gelang aber nicht, auf diese Weise ein zweites Bromatom einzuführen.

III wurde mit 10-proc. Schwefelsäure verseift; bei Anwendung von Alkali war Umlagerung der Doppelbindung in die α-Stellung zu befürchten. Bei der Verseifung erhielten wir eine farblose, kristalline, bromfreie Säure vom Schmp. 288—289° und der Bruttoformel $C_6H_6O_4$, der wir zunächst die Struktur IV zuschrieben.

In der Säure konnten durch Titration mit n/20-NaOH gegen Phenolphtalein 2 Carboxylgruppen nachgewiesen werden. Dies stand nicht im Gegensatz zur Formulierung als Lactonsäure. Die Säure lieferte aber mit Diazomethan einen kristallisierten Methylester, der auch erhalten wurde, wenn man die Säure mit Phosphorpentachlorid bis zur Verflüssigung erwärmte und dann das gebildete Säurechlorid in Methanol eingoß.

Aus dem Ergebnis der Verbrennung folgte die Bruttoformel $C_8H_{10}O_4$. Diese Zusammensetzung weist aber der Muconsäure-dimethylester (V) auf.



IV V

In der Tat war der Schmp. unseres Methylesters (156—157°) gleich dem einer Probe von Muconsäure-dimethylester[8]) und der

[7]) H. Schmid und P. Karrer, Helv. **29**, 573 (1946).

[8]) Hergestellt nach J. P. Ch. Chandrasena und Ch. K. Ingold (Chem. Soc. **1922**, 1315) aus Muconsäure mit PCl_5 und Methanol.

Schmp. (288—289°) unserer, durch saure Verseifung des Monobromesters III erhaltenen Säure gleich dem der Muconsäure. Die Bildung von Muconsäure bei der Verseifung unseres Monobromesters (III) erklärten wir durch Allylumlagerung der zuerst entstandenen Oxysäure und nachfolgende Abspaltung von Wasser.

$$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{HOOC—CH—CH=CH—CH}_2\text{—COOH} \end{array} \rightarrow \text{HOOC CH CH CH CH COOH}$$

$$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC—CH=CH—CH—CH}_2\text{—COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{VI} \end{array}$$

Es war aber auch in Betracht zu ziehen, ob nicht schon nach der Bromierung zu III Allylumlagerung zu VI eingetreten war.

Damit standen für die Struktur des Monobromesters die zwei Formeln III und VI zur Diskussion.

Die bisherigen experimentellen Ergebnisse deuteten dabei auf die Struktur VI hin, denn es ist uns nicht gelungen, mit N-Bromsuccinimid ein zweites Bromatom einzuführen und bei der sauren Verseifung des Monobrom-esters erhält man Muconsäure. Beide Tatsachen sind aber nicht beweisend. So haben z. B. K. Ziegler, G. Schenck und E. W. Krockow[9]) in das 1,2-Dimethyl-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid mit N-Bromsuccinimid nur ein Bromatom einführen können, ohne daß Allylumlagerung eingetreten wäre und andererseits könnte die Allylumlagerung ja erst bei der Verseifung eingetreten sein (vgl. oben).

Zur endgültigen Strukturaufklärung wurde der oxydative Abbau herangezogen. Wir oxydierten zunächst mit Kaliumpermanganat in Aceton unter Zusatz von wenig wäßriger Natriumcarbonatlösung und konnten als einzige Verbindung, nach erfolgter Verseifung des entstandenen Oxalsäure-halbesters, Oxalsäure in sehr geringer Ausbeute (etwa 5% d. Th.) isolieren. Dieses Ergebnis war ein Hinweis auf das Vorliegen von Struktur VI.

$$\text{VI} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC—COOH} + \text{HOOC—CHBr—CH}_2\text{—COOC}_2\text{H}_5$$

$$\xrightarrow{-\text{HBr}}$$

$$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC—COOH} + \text{HOOC—COOH} \xleftarrow{40} \text{HOOC—CH=CH—COOC}_2\text{H}_5$$

Die intermediäre Bildung von Fumarsäure-halbester aus dem Brombernsteinsäure-halbester wurde auf Grund der von H. Meyer[10])

[9]) A. **551**, 1 (1942).
[10]) M. **22**, 424 (1901).

gemachten Beobachtung angenommen, daß Brombernsteinsäurediester in Gegenwart wäßriger Natriumcarbonatlösung leicht Bromwasserstoff abspaltet. Auf das intermediäre Auftreten von Fumarsäurehalbester deutete auch hin, daß mehr als das Doppelte der für eine Doppelbindung berechneten Menge an Kaliumpermanganat verbraucht wurde. Das alleinige Auftreten von Oxalsäure bei der Permanganatoxydation ist nur bei Vorliegen der Struktur VI in unserem Monobromester zu erklären. Struktur III würde das Auftreten von Malonsäure und Brommalonsäure fordern.

Die bei der Permanganat-Oxydation erhaltene geringe Ausbeute an Oxalsäure, die auch durch Änderung der Bedingungen[11]) nicht zu verbessern war, betrachteten wir nicht für ausreichend, um die Struktur VI sicherzustellen. Aus diesem Grunde wurde noch die Ozonspaltung des Monobromesters durchgeführt. Dabei erhielten wir in 67-proc. Ausbeute Fumarsäure (Oxalsäure konnte nicht gefaßt werden).

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad\quad \mathrm{Br} \\ \mathrm{C_2H_5OOC{-}CH{=}CH{-}CH{-}CH_2{-}COOC_2H_5} \quad \rightarrow \\ \qquad\qquad\qquad\quad \mathrm{Br} \end{array}$$

$$\mathrm{C_2H_5OOC{-}COOH} + \mathrm{HOOC{-}CH{-}CH_2{-}COOC_2H_5} \xrightarrow{\mathrm{KOH}} \mathrm{HOOC\ CH\ CH\ COOH}$$

Wir charakterisierten die Fumarsäure außer durch den Schmp. durch Umsetzung mit Diazomethan. Hierbei bildet sich intermediär zunächst Fumarsäure-dimethylester, der aber nicht isoliert werden konnte und sich sofort mit einem weiteren Molekül Diazomethan nach H. v. Pechmann[12]) zum Pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethyl-ester vom Schmp. 97—98° umsetzt[13]).

Somit ist der Beweis erbracht, daß in dem Monobromester, der bei der Bromierung des Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylesters (I) mit N-Bromsuccinimid entsteht, das System der Δ^{α}-Dihydromuconsäure vorliegt. Dem Monobromester kommt also die Struktur VI eines γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylesters zu. Formulierte man den Monobromester nach III, so wären bei der Ozonspaltung Malonsäure und Brommalonsäure zu erwarten. Die gleiche Lage der Doppelbindung wie im Ester III liegt in der Δ^{β}-Dihydromuconsäure selber vor. Diese ergab bei der Ozonspaltung in 20-proc. Ausbeute Malonsäure.

[11]) z. B. Arbeiten bei tiefer Temperatur (0° bzw. —10°).

[12]) B. **27**, 1890 (1894).

[13]) Die Darstellung des Pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylesters hat sich hier zur Charakterisierung kleiner Mengen Fumarsäure (20 mg) als sehr brauchbar erwiesen.

Folgende weitere Beobachtungen sichern das Vorliegen der Struktur VI.

a) Der nach H. F. Piepenbrink[8]) dargestellte Δ^{α}-Dihydromuconsäure-diäthylester (VII) läßt sich mit N-Bromsuccinimid ebenfalls in Allylstellung bromieren. Dabei entsteht der gleiche Monobromester VI, wie wir ihn auch bei der Bromierung des Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylesters (I) erhielten.

$$\underset{\text{VII}}{C_2H_5OOC{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}COOC_2H_5} \rightarrow \underset{\text{VI}}{C_2H_5OOC{-}CH{=}CH{-}\underset{Br}{CH}{-}CH_2{-}COOC_2H_5}$$

Interessant ist nun, daß im Falle des Δ^{α}-Dihydromuconsäure-diäthylesters (VII) die Einführung eines Bromatoms in die Allylstellung viel langsamer erfolgt. Nach etwa 10-stdg. Kochen mit etwa der 4-fach molaren Menge an N-Bromsuccinimid, unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd als Katalysator[7]), erhält man nur 40% d. Th. an Monobromester VI. Diese Tatsache ist als experimentelle Bestätigung dafür zu werten, daß beim Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylester (I) bei der Bromierung in Allylstellung primär die Einführung eines Bromatoms in die α-Stellung erfolgt; erst dann vollzieht sich die Allylumlagerung unter Verschiebung des Bromatoms in die γ-Stellung.

b) Nachdem nunmehr beim Arbeiten mit dem Monobromester VI in Gegenwart von Alkali keine Umlagerung mehr zu befürchten war, wurde die Verseifung mit alkoholischem Kali durchgeführt. Hierbei erhielten wir in praktisch quantitativer Ausbeute wie bei der sauren Verseifung ebenfalls Muconsäure.

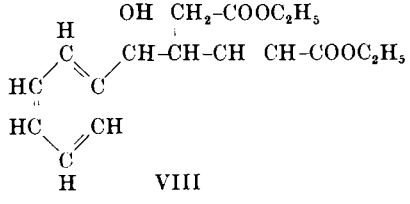
$$\underset{\text{VI}}{C_2H_5OOC{-}\underset{Br}{CH}\ CH{-}CH{-}CH_2{-}COOC_2H_5} \rightarrow HOOC{-}CH\ CH{-}CH{-}CH{-}COOH$$

c) Interessant ist das Verhalten des γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylesters (VI) gegenüber Natriumcarbonatlösung. Tropft man zu dem in Alkohol gelösten Ester VI wäßrige Sodalösung, so fällt unter Gelbfärbung sofort ein farbloser Niederschlag aus und wir konnten, neben unverändertem VI, nur Muconsäure-diäthylester, aber keine Muconsäure, isolieren.

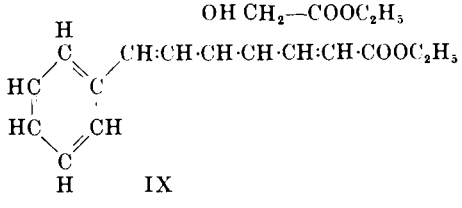
Mit dieser Reaktion, die die lockere Bindung des in Allylstellung befindlichen Broms zeigt, schließt sich unser Monobromester VI in seiner Empfindlichkeit gegenüber Alkali dem Verhalten von Brombernsteinsäure-ester[10]) bzw. β,β'-Dibrom-adipinsäure-ester[14]) an.

[14]) H. Meyer, M. **22**, 801 (1901).

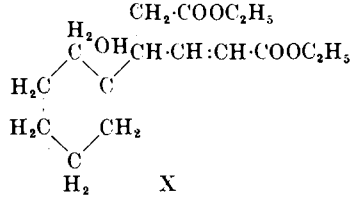
Der γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (VI) wurde auf seine Fähigkeit geprüft, mit Zink und Carbonylverbindungen nach Reformatzky zu reagieren. Mit Benzaldehyd, Zimtaldehyd und Cyclohexanon erfolgte spontane Reaktion, und wir konnten die betreffenden Oxyester — 5-Oxy-5-phenyl-4-essigsäureäthylester-penten-(2)-säure-äthylester (VIII), 7-Phenyl-5-oxy-4-essigsäure-äthylester-heptadien-(2,6)-säure-äthylester (IX) und 4-[4¹-Oxy-cyclohexyl]-hexen-(2)-disäure-diäthylester (X) — isolieren.



VIII



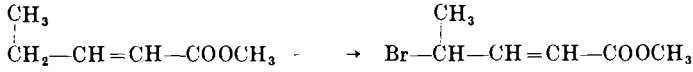
IX



X

4-Brom-penten-(2)-säure-methylester

Die als Ausgangsmaterial benutzte Penten-(2)-säure wurde nach K. v. Auwers und Mitarbeiter[15]) in 48-proc. Ausbeute durch Kondensation von Malonsäure mit Propionaldehyd in Pyridin gewonnen. Durch Bromierung des Methylesters (XI) mit N-Bromsuccinimid in Allylstellung, unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd als Katalysator[7]), wurde der 4-Brom-penten-(2)-säure-methylester (XII) erhalten.



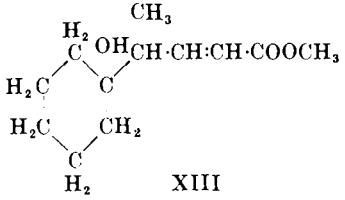
XI XII

Durch Verseifung von XII mit 48-proc. Bromwasserstoffsäure erhielten wir die 4-Brom-penten-(2)-säure.

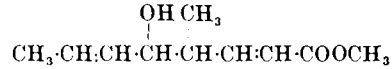
Der 4-Brom-penten-(2)-säure-methylester (XII) reagiert mit Ketonen bzw. Aldehyden und Zink nach Reformatzky. So werden

[15]) A. **432**, 63 (1932).

bei der Umsetzung mit Cyclohexanon und Crotonaldehyd die entsprechenden Oxyester — 4-[4¹-Oxy-cyclohexyl]-penten-(2)-säuremethylester (XIII) und 5-Oxy-4-methyl-oktadien-(2,6)-säuremethylester (XIV) — erhalten.



XIII



XIV

Mit Cyclopentanon erhielten wir eine Flüssigkeit, die nach dem Analysenergebnis wahrscheinlich ein Gemisch aus Oxyester und ungesättigtem Ester darstellt. Mit Benzaldehyd erfolgt wohl spontane Reaktion, doch erhielten wir bei der nachfolgenden Aufarbeitung kein einheitliches Reaktionsprodukt.

Für eine Sachbeihilfe danken wir der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft.

Beschreibung der Versuche

Δ^{β}-*Dihydromuconsäure*

In einen 250 ccm-Schliffkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler bringt man 20 g fein gepulvertes, technisches Δ^{β}-Dihydromuconsäure-dinitril (BASF), 80 ccm reine Schwefelsäure der Dichte 1,45 und einige Siedesteinchen. Erhitzt man nun im Ölbad auf 130—140°, so schmilzt das Δ^{β}-Dihydromuconsäuredinitril und scheidet sich flüssig über der Schwefelsäure ab; durch Schütteln homogenisiert man die Flüssigkeit. Beim weiteren Erhitzen setzt nach wenigen Minuten die Reaktion ein (Aufsteigen von Gasblasen in der Flüssigkeit) und rasch kommt die ganze Lösung ins Sieden. Während dieser Reaktion nimmt man das Ölbad weg. Läßt das Sieden nach, so bringt man den Kolben wieder ins Ölbad und erhitzt noch etwa 10 Min. zum Sieden auf 140—150°. Während dieser Zeit scheidet sich ein Teil der gebildeten Δ^{β}-Dihydromuconsäure bereits in der Hitze aus. Man kühlt dann ab, versetzt den Kolbeninhalt mit 120 ccm Wasser und stellt kurze Zeit in ein Eisbad. Nach Absaugen, Waschen mit wenig eiskaltem Wasser und Trocknen bei 100° erhält man 24—25 g schwach hellbraun gefärbte, kristalline, rohe Säure vom Schmp. 196,5—198°, was einer Ausbeute von 88—92% d. Th. entspricht. Zur Veresterung[4]) wird diese rohe Säure verwendet.

Nach Umkristallisieren aus viel Wasser (mit Aktivkohle) erhält man weiße Nadeln vom Schmp. 197—198°. Ausbeute 78% d. Th.

$C_6H_8O_4$ (144,1)	Ber.	C 50,00	H 5,60
	Gef.	» 49,87	» 5,71

γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (VI)

In einem 500 ccm-Schliffkolben mit Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr erhitzt man 40 g Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylester (0,2 Mol) mit 65 g N-Bromsuccinimid (0,36 Mol) und 400 mg Dibenzoylperoxyd in 250 ccm Tetrachlorkohlenstoff etwa 2½ Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden. Nach Abkühlung des Kolbeninhaltes saugt man vom ungelöst verbleibenden Gemisch, bestehend aus überschüssigem N-Bromsuccinimid und gebildetem Succinimid, ab (Theorie 50 g, erhalten 50 g). Nach Absaugen des Tetrachlorkohlenstoffs i. V. destilliert man das verbleibende Öl im Hochvakuum, zweckmäßigerweise über eine Vigreux-Kolonne.

Ausbeute 47 g. Sdp. 124—127°/0,2 (= 85,2% d. Th.).

Der Ester VI ist eine farblose, geruchlose, schwere Flüssigkeit.

$C_{10}H_{15}O_4Br$ (279,1) Ber. C 43,03 H 5,42 Br 28,63
Gef. » 43,06 » 5,45 » 29,03, 29,13

Versuchsverlauf ohne Dibenzoylperoxyd

10 g Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylester (0,05 Mol),
16,4 g N-Bromsuccinimid (0,09 Mol),
75 ccm Tetrachlorkohlenstoff; 10 Stunden kochen.
Zurückerhalten 15,8 g Imidgemisch,
Ausbeute 1,2 g Bromester VI. Sdp. 114—115,5°/0,1 (= 9% d. Th.).

Versuch mit äquimol. Mengen Ester und N-Bromsuccinimid

10 g Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylester (0,05 Mol),
10 g N-Bromsuccinimid (0,05 Mol), 70 mg Dibenzoylperoxyd.
50 ccm Tetrachlorkohlenstoff; 2½ Stunden kochen.
Zurückerhalten 7 g Imidgemisch, Ausbeute 6 g Monobromester. Sdp. 115,5 bis 118°/0,15 (= 44,5% d. Th.).

Versuch der Weiterbromierung des Monobromesters

2,8 g γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (0,01 Mol),
3 g N-Bromsuccinimid (0,017 Mol), 20 mg Dibenzoylperoxyd,
15 ccm Tetrachlorkohlenstoff; 5 Stunden kochen.
Zurückerhalten 2,9 g Imidgemisch. Ausbeute 2,3 g. Sdp. 104—109°/0,05 (Ausgangsmaterial).

Muconsäure aus γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (VI) durch saure Verseifung

9 g Ester werden mit 100 ccm reiner 10-proc. Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt. Die Esterschicht wird nach kurzer Zeit trüb und verschwindet langsam. Nach etwa 2-stündigem Sieden beginnt im Kolben eine Abscheidung weißer Kristalle, während immer noch ungelöster Ester vorhanden ist. Innerhalb einer Viertelstunde ist dann die Hauptmenge der Säure abgeschieden und aller Ester gelöst. Nach insgesamt 3½ Stunden kühlt man die Suspension ab, stellt kurze Zeit in ein Eisbad und saugt ab. Nach Trocknen erhält man 1,22 g weiße Kristalle. Dampft man das Filtrat auf das halbe Volumen ein, so kann man weitere 0,1 g gewinnen. Ausbeute 26% d. Th.

Nach Umkristallisieren aus viel Wasser (mit Aktivkohle) unter Zusatz weniger Tropfen Salzsäure erhält man farblose, kleine Kristalle vom Schmp. 288—289° (Zers.). Eine Probe, ebenso umkristallisierte, Muconsäure hat den Schmp. 288—288,5° (Zers.).

$C_6H_6O_4$ (142,1) Ber. C 50,71 H 4,26
Gef. » 50,79, 50,73 » 4,39, 4,41

Zur Charakterisierung der erhaltenen Muconsäure wurde der *Dimethylester* hergestellt.

a) Mit Diazomethan. 30 mg der Säure löst man in 20 ccm heißem Methanol, kühlt ab und versetzt bis zur bleibenden Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethanlösung. Nach Abdunsten der Lösungsmittel und Umkristallisieren aus wenig Methanol erhält man 18 mg farblose Kristallnadeln vom Schmp. 156—157°.

b) Mit PCl_5 und Methanol. 190 mg Muconsäure vermischt man mit etwa 0,65 g PCl_5 und senkt die Mischung in einem Reagensglas in ein Ölbad von etwa 140° ein. Ist alles HCl ausgetrieben und Verflüssigung eingetreten, so kühlt man ab und tropft vorsichtig 2 ccm Methanol zu. Dann versetzt man mit 10 ccm Wasser, filtriert den Ester ab und kristallisiert aus Methanol (mit Aktivkohle) um. Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 156—157°.

Die Mischschmp. der Methylester unter a) und b) untereinander, sowie dieser mit einer Probe Muconsäure-dimethylester ergeben keine Depression.

$C_8H_{10}O_4$ (170,2) Ber. C 56,46 H 5,92
Gef. » 56,59 » 5,99

Abbau des γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylesters (VI) mit $KMnO_4$

1,5 g Ester löst man in 40 ccm gegen Permanganat beständigem Aceton, das etwas Wasser und ein paar Tropfen Sodalösung enthält. Dann fügt man, bei einer Temperatur von 40—50°, solange 2-proc. $KMnO_4$-Lösung in Aceton zu, bis die Rotfärbung bestehen bleibt. (Verbraucht werden 5,7 g $KMnO_4$; für eine Doppelbindung berechnete Menge 2,27 g.)

Nach Abfiltrieren des Braunsteins saugt man die Hauptmenge Aceton i. V. ab und bringt den mit 10 ccm konz. HCl versetzten Rückstand i. V. zur Trockene. Der farblose, feste Rückstand wird zweimal mit Äther extrahiert. Nach Abdunsten des Äthers erhält man eine kleine Menge gelblicher Kristalle vom Schmp. 90—97°. Die Lösung dieser Kristalle in konz. HCl erhitzt man kurze Zeit zum Sieden und dunstet die Lösung im Vakuumexsiccator über KOH ein. Man erhält 65 mg weiße, prismatische Kristalle vom Schmp. 101—101,5°. Der Mischschmp. mit einer Probe Oxalsäure-dihydrat ergibt keine Depression. Ca-Salz unlöslich in Essigsäure.

Ozonspaltung des γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylesters (VI)

1,075 g Ester werden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Durch diese Lösung schickt man, bei 4—7°, 5,5 Liter (ber. 4,75 Liter) eines Sauerstoffstromes, der 1,8% Ozon enthält.

Nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt das Ozonid als dicke, ölige Flüssigkeit. Man versetzt mit 20 ccm Eisessig, 14 ccm Wasser und 10 ccm 30-proc. Hydroperoxyd; die klare Lösung läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen, hält einige Stunden bei 45—50° und erhitzt schließlich 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß.

Nach Abdestillieren der Lösungsmittel i. V. nimmt man in Äther auf, filtriert vom Unlöslichen ab und erhält nach Abdunsten des Äthers ein geruchloses Öl. Dieses Öl nimmt man in 10 ccm Äthanol auf und versetzt mit 10 ccm 20-proc. alkoholischem Kali. Sofort fällt ein farbloser Niederschlag aus; die Suspension erhitzt man 1 Stunde zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 20 ccm Wasser, säuert die erhaltene klare Lösung mit konz. HCl an und dampft i. V. zur Trockene. Der kristalline Rückstand wird solange mit je 20 ccm Äther extrahiert, bis sich im Äther nichts mehr löst. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Na_2SO_4 dunstet man das Lösungsmittel ab und erhält 0,315 g gelbliche, rohe Fumarsäure (= 67% d. Th.).

0,22 g der rohen Fumarsäure werden bei 1,5 mm der Vakuumsublimation unterworfen, wobei die Hauptmenge bei 160—170° sublimiert. Die noch etwas schmierige Säure wird sofort in 3 ccm heißem Wasser aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle aufgekocht und filtriert. Nach dem Abkühlen filtriert man die ausgefallene Fumarsäure ab und erhält nach Trocknen 63 mg farblose Kristalle vom Schmp. 268—270° (im zugeschmolzenen Röhrchen) bzw. 287—288° (im offenen Röhrchen; hierbei sublimiert die Hauptmenge der Verbindung während des Erhitzens ab).

Eine Vergleichsprobe von Fumarsäure schmolz bei 268 269° bzw. bei 287 288°.

$C_4H_4O_4$ (116,1) Ber. C 41,39 H 3,47
Gef. » 41,33 » 3,38

Zur weiteren Identifizierung wurde *Pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester* hergestellt. 20 mg der bei der Ozonspaltung erhaltenen Fumarsäure werden in Äther gelöst und solange mit frisch bereiteter, ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Nach Abdunsten des Äthers erhält man am Boden der Schale 7 mg farblose Kristalle, die nach Trocknen den Schmp. 97—98° aufweisen und, am Rand der Schale sitzend, 24 mg etwas gelblich verfärbter Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Chloroform/Ligroin und Trocknen ebenfalls bei 97—98° schmelzen. Der Mischschmp. mit einer auf die gleiche Weise hergestellten Probe aus synthetischer Fumarsäure ergab keine Depression.

$C_7H_{10}O_4N_2$ (186,2) Ber. C 45,16 H 5,41 N 15,05
Gef. » 45,25 » 5,52 » 14,93

Ozonspaltung der Δ^{β}-Dihydromuconsäure

1 g Δ^{β}-Dihydromuconsäure wird in der Hitze in 70 ccm Eisessig gelöst. Durch die Lösung leitet man bei Raumtemperatur 10,3 Liter (ber. 8,6 Liter) eines Sauerstoffstromes, der 1,8% Ozon enthält.

Die Lösung wird mit 50 ccm Wasser und 10 ccm 30-proc. Hydroperoxyd versetzt und über Nacht stehen gelassen. Man hält dann einige Stunden bei 45—50° und erhitzt zuletzt 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i. V. hinterbleibt ein fester Rückstand, der mit Äther extrahiert wird. Nach Filtrieren dunstet man den Äther ab und erhält etwa 0,3 g rohe Malonsäure (= 20% d. Th.) vom Schmp. 124—126°.

Zur Reinigung werden 0,1 g der rohen Säure in 1,5 ccm Äther gelöst, filtriert, die Lösung mit 3 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt und im Eisschrank zur Kristallisation aufgestellt. Man erhält so Kristalle vom Schmp. 134,5—135,5°. Mit einer Probe synthetischer Malonsäure ergibt sich beim Mischschmp. keine Depression.

$C_3H_4O_4$ (104,1) Ber. C 34,62 H 3,87
Gef. » 34,49 » 3,96

Zur Identifizierung wird Cinnamyliden-malonsäure nach C. N. Riiber[16]) hergestellt. Schmp. 203,5°. Keine Depression mit einem Vergleichspräparat.

Bromierung des Δ^{α}-Dihydromuconsäure-diäthylesters (VII)

6 g dieses Esters, Sdp. 133—141°/16 [8]), werden mit 9,8 g N-Bromsuccinimid und 60 mg Dibenzoylperoxyd in 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff 2½ Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen saugt man vom Imidgemisch ab (8,9 g; Theorie 7,4 g[17]).

[16]) B. **37**, 3123 (1908).

[17]) In einem gleichzeitig, unter gleichen Bedingungen geführten Versuch, ausgehend vom Δ^{β}-Dihydromuconsäure-diäthylester (vgl. Seite 163), werden 7,4 g Imidgemisch zurückerhalten und 6,5 g Monobromester VI gewonnen.

Da nur 37% d. Th. an Brom aufgenommen sind, wird die so erhaltene Lösung erneut mit 9,8 g N-Bromsuccinimid und 60 mg Dibenzoylperoxyd versetzt und weitere 7 Stunden gekocht. 8,7 g Imidgemisch werden zurückerhalten. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3,3 g Monobromester VI vom Sdp. 123 bis 129°/0,5. Ausbeute 40% d. Th.

Muconsäure aus γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (VI) durch alkalische Verseifung

1,06 g Ester werden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 10 ccm 20-proc. alkoholischem Kali versetzt. Sofort fällt ein farbloser Niederschlag aus und die Lösung färbt sich erst gelb, dann braun. Man erhitzt ½ Stunde zum Sieden, wobei sich die Farbe wieder aufhellt. Nach Abkühlen nimmt man in 20 ccm Wasser auf und säuert die klare, gelbe Lösung mit 10-proc. HCl an. Die Lösung wird dabei farblos und die Muconsäure fällt sofort feinpulvrig aus. Nach Absaugen erhält man etwa 0,6 g noch etwas feuchte, rohe Muconsäure (statt 0,54 g). Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man 0,26 g reine Säure, die nach Trocknen den Schmp. 288—288,5° (Zers.) hat.

$C_6H_6O_4$ (142,1)	Ber.	C 50,71	H 4,26
	Gef.	» 50,54	» 4,36

Der Dimethylester bildete nach dem Umkristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 156—157°; keine Depression mit Kontrollpräparat.

$C_8H_{10}O_4$ (170,2)	Ber.	C 56,46	H 5,92
	Gef.	» 56,56	» 5,94

Muconsäure-diäthylester aus γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester

Zu einer Lösung von 1,46 g Ester in 20 ccm Äthanol tropft man unter Umschütteln eine Lösung von 1,12 g wasserfreier Soda in 10 ccm Wasser. Unter Gelbfärbung der Lösung fällt sofort ein farbloser Niederschlag aus. Man verdünnt dann mit Wasser auf 120 ccm, neutralisiert mit Essigsäure und macht schwach bicarbonat-alkalisch. Erhitzt man dann bis sich alles klar gelöst hat und läßt nach Filtrieren über Nacht stehen, so erhält man einen Teil des gebildeten Muconsäure-diäthylesters in Form kleiner Kristallblättchen (0,11 g) vom Schmp. 55—60°. Dem Rest, der zu Aggregaten vereinigten Kristalle, haftet noch etwas Öl an (0,55 g). Ausbeute 63% d. Th.

Die oben erhaltenen 0,11 g schmelzen nach einmaligem Umkristallisieren aus 45-proc. Essigsäure und Trocknen bei 62—63°.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,2)	Ber.	C 60,60	H 7,12
	Gef.	» 60,43	» 7,14

5-Oxy-5-phenyl-4-essig-penten-(2)-disäure-diäthylester (VIII)

Eine Mischung von 14 g γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (0,05 Mol), 5,5 g Benzaldehyd (0,05 Mol), 3,5 g Zink (0,05 Mol) und 40 ccm abs. Benzol wird in einem 100 ccm-Schliffkolben mit Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr erhitzt, bis die Reaktion einsetzt, was sich durch Aufsieden bemerkbar macht. Man nimmt dann vom Wasserbad. Nach etwa 10 Min. läßt die Reaktion nach; dann erhitzt man auf dem Wasserbad noch weitere 15 Min. zum Sieden.

Nach dem Erkalten verdünnt man mit 150 ccm Benzol, filtriert vom nicht umgesetzten Zink (0,7 g) ab und wäscht die klare, gelbe Lösung nacheinander mit 40 ccm und 20 ccm 5-proc. Schwefelsäure, dann so oft mit je 20 ccm Wasser, bis die wäßrige Phase neutral reagiert.

Nach Abdampfen des Benzols i. V. und Destillation im Hochvakuum erhält man 8,7 g schwach gelbliches, geruchloses, schwer bewegliches Öl vom Sdp. 160—161°/0,02. Ausbeute 57% d. Th.

$C_{17}H_{22}O_5$ (306,3)	Ber.	C 66,65	H 7,24
	Gef.	» 66,37, 66,60	» 7,35, 7,10

7-Phenyl-5-oxy-4-essig-heptadien-(2,6)-disäure-diäthylester (IX)

Eine Mischung von 14 g γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester, 6,8 g Zimtaldehyd und 3,5 g Zink erhitzt man in 40 ccm abs. Benzol wie im vorhergehenden Versuch zum Sieden. Die Hauptreaktion dauert etwa 10 Min.; die Flüssigkeit färbt sich dabei erst gelb, dann rötlichbraun. Nachdem man auf dem Wasserbad weitere 10 Min. zum Sieden erhitzt hat, arbeitet man wie im vorhergehenden Versuch auf. 1 g Zink bleibt unverbraucht zurück.

Bei der Hochvakuumdestillation erhält man 8,2 g einer Fraktion 140 bis 220°/0,08, die bei der Redestillation 5,2 g eines farblosen, geruchlosen, zähen Öls vom Sdp. 167—171°/0,02 liefert. Ausbeute 49,2% d. Th.

$C_{19}H_{24}O_5$ (332,4)	Ber.	C 68,66	H 7,28
	Gef.	» 68,29, 68,32	» 7,05, 7,06

4-[4¹-Oxy-cyclohexyl]-hexen-(2)-disäure-diäthylester (X)

Eine Mischung von 5,6 g γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester (0,02 Mol), 2 g Cyclohexanon (0,02 Mol), 1,4 g Zink (0,02 Mol) und 15 ccm abs. Benzol erhitzt man bis zum Anlaufen der Reaktion auf dem Wasserbad. Die Reaktion klingt nach 4 Min. ab; dann erhitzt man noch 10 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden. Aufgearbeitet wird wie in den beiden vorhergehenden Versuchen. 0,1 g Zink waren nicht verbraucht.

Man erhält 1,9 g farbloses, geruchloses Öl vom Sdp. 144—146°/0,05. Ausbeute 31,6% d. Th.

$C_{16}H_{26}O_5$ (298,4)	Ber.	C 64,40	H 8,78
	Gef.	» 64,32, 64,32	» 8,69, 8,61

Penten-(2)-säure-methylester (XI)

70 g Penten-(2)-säure[17]) (Sdp. 84—86°/2,2) werden mit 250 ccm Methanol und 25 ccm konz. Schwefelsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 400 ccm Wasser ein, nimmt den Ester in 100 ccm Äther auf und schüttelt die wäßrige Phase noch einmal mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit ges. Bicarbonatlösung entsäuert und neutral gewaschen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels destilliert man i. V. über eine 10 cm hohe Vigreux-Kolonne, wobei man die Vorlage mit Eis kühlt. Man erhält 62,5 g Penten-(2)-säure-methylester vom Sdp. 41—43°/14[18]). In einem anderen Versuch erhält man aus 66,8 g Säure 62,5 g Ester vom Sdp. 33—34°/10. Ausbeute 78—82% d. Th.

Der Ester ist eine farblose, leicht bewegliche, angenehm riechende Flüssigkeit. Zur Verbrennung wurde noch einmal redestilliert. Sdp. 42,7°/14.

$C_6H_{10}O_2$ (114,1)	Ber.	C 63,13	H 8,83
	Gef.	» 63,30, 62,89	» 8,95, 8,83

4-Brom-penten-(2)-säure-methylester (XII)

22,8 g Penten-(2)-säure-methylester (0,2 Mol) werden mit 54 g N-Bromsuccinimid (0,3 Mol) und 200 mg Dibenzoylperoxyd in 120 ccm Tetrachlorkohlenstoff 2½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom

[18]) D. W. Adamson (Chem. Soc. **1950**, 887), der den Ester XI auf die gleiche Weise herstellt, gibt den Sdp. 144—145° an.

Succinimid abgenutscht (35,7 g) und das Lösungsmittel i. V. über eine Kolonne abgesaugt. Bei der Destillation i. V. erhält man 22,8 g Bromester vom Sdp. 86,5—89,5°/10, sowie 15 g Vor- und Nachläufe. Deren Redestillation über eine Vigreux-Kolonne ergibt noch einmal 7,3 g vom Sdp. 86,5—89,5°/10. Ausbeute 30,1 g (78 % d. Th.).

Der Ester XII ist eine farblose, bewegliche, schwach stechend riechende Flüssigkeit.

$C_6H_9O_2Br$ (193,0)	Ber. C 37,33	H 4,70	Br 41,40
	Gef. » 37,02, 37,09	» 4,68, 4,57	» 41,00

4-Brom-penten-(2)-säure

2 g des Esters werden mit 5 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure so lange unter Rückfluß erhitzt, bis der zunächst auf der wäßrigen Schicht schwimmende Ester nach unten abgesunken ist (etwa 5 Min.). Man zentrifugiert dann das Ganze heiß und kann nachfolgend die nun klare, obere, wäßrige Schicht abdekantieren. Kühlt man diese Schicht ab, so scheidet sich zunächst ein Öl ab, das nach Einstellen in ein Eisbad und Reiben an der Glaswand bald kristallin wird. Nach Absaugen und Trocknen an der Luft erhält man 0,3 g einer bräunlichen, kristallinen Masse vom Schmp. 65—73°. Zur Umkristallisation löst man in 2 ccm Benzin vom Sdp. 145—155° unter Erwärmen. Nicht gelöst bleibt ein gelbes Öl von dem sauber abdekantiert wird. Die farblose klare Benzinlösung wird in Eis/Kochsalzmischung eingestellt und so zur Kristallisation gebracht. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 35 mg weißes, feines Kristallpulver vom Schmp. 86,5 bis 87,5°. Die Verbindung ist halogenhaltig.

$C_5H_7O_2Br$ (179,0)	Ber. C 33,54	H 3,94	
	Gef. » 33,74	» 3,82	

4-[4¹-Oxy-cyclohexyl]-penten-(2)-säure-methylester (XIII)

Eine Mischung von 5,8 g 4-Brom-penten-(2)-säure-methylester (0,03 Mol), 3 g Cyclohexanon (0,03 Mol) und 2 g Zink (0,03 Mol) in 20 ccm abs. Benzol erhitzt man auf dem Wasserbad zum schwachen Sieden. Erst nach Zusatz eines Körnchens Jod setzt die Reaktion ein, die Lösung färbt sich gelb; nach 10 Min. läßt die Reaktion nach und die bisher klare Lösung trübt sich. Nach insgesamt 30 Min. nimmt man vom Wasserbad, dekantiert in der Hitze vom Restzink (0,3 g) und spült mehrmals mit je 10 ccm heißem Benzol nach. Nach üblicher Aufarbeitung destilliert man im Hochvakuum und erhält 2,6 g (41% d. Th.) eines farblosen, angenehm riechenden, beweglichen Öls vom Sdp. 81—85°/0,04.

Redestillation: 2,4 g, Sdp. 67—69°/0,005.

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,3)	Ber. C 67,89	H 9,50	
	Gef. » 67,88	» 9,24	

5-Oxy-4-methyl-oktadien-(2,6)-säure-methylester (XIV)

Eine Mischung von 5,8 g 4-Brom-penten-(2)-säure-methylester, 2,1 g Crotonaldehyd und 2 g Zink in 20 ccm abs. Benzol erhitzt man auf dem siedenden Wasserbad. Nach kurzer Zeit setzt die Reaktion ein und läuft auch nach Wegnehmen des Reaktionskolbens vom Wasserbad gut weiter. Nach 3 Min. klingt die Reaktion ab; die Hauptmenge des Zinks ist verbraucht und man hat eine klare, gelbe Lösung. Man erhitzt dann noch 10 Min. zum Sieden, kühlt ab, filtriert, versetzt mit 80 ccm Benzol und arbeitet wie üblich auf.

Bei der Destillation im Hochvakuum erhält man 2,4 g eines farblosen, schwach riechenden, beweglichen Öls vom Sdp. 73—83°/0,3 (43% d. Th.).

Redestillation: 1,5 g, Sdp. 72—76°/0,25.

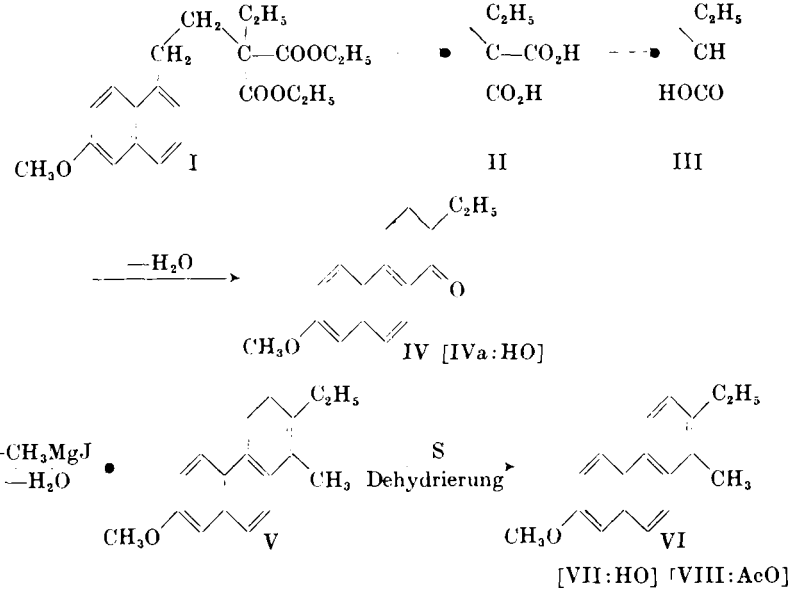
$C_{10}H_{16}O_3$ (184,2)	Ber. C 65,19	H 8,76	
	Gef. » 64,83	» 8,67	

Polycyclische Verbindungen I.

7-Methoxy- und 7-Acetoxy-1-methyl-2-äthyl-phenanthren

Von *Emil Buchta, Helmut Freytag* und *Helmut Bayer*

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese von 7-Methoxy- und 7-Acetoxy-1-methyl-2-äthyl-phenanthren (VI und VIII). Diese beiden Verbindungen wurden zu Vergleichszwecken benötigt. Ausgegangen sind wir vom [β-(6-Methoxy-naphthyl-(1)-äthyl)]-äthyl-malonsäure-diäthylester (I), den wir durch Kondensation von β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylbromid mit der Na-Verbindung des Äthyl-malonsäure-diäthylesters in Xylol gewannen. Den Weg der Synthese veranschaulichen die Formelbilder I—VIII.



[VII:HO] [VIII:AcO]

Beschreibung der Versuche

[β-(6-Methoxy-naphthyl-(1)-äthyl)]-äthyl-malonsäure-diäthylester (I) *und Säure* (II)

In einem 500 ccm-Schliffkolben werden 6,9 g Natrium in 50 ccm abs. Methanol gelöst, 51,2 g Äthyl-malonsäure-diäthylester zugegeben und anschließend 70 ccm wasserfreies Xylol. Im Ölbad destilliert man dann das Methanol und Xylol ab,

zuletzt i. V. Das zurückbleibende voluminöse Na-Salz des Äthylmalonesters versetzt man mit der Lösung von 36,4 g β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylbromid in 100 ccm abs. Xylol und erhitzt das Ganze 64 Stunden unter Rückfluß. Anschließend löst man das Reaktionsprodukt in 200 ccm Wasser, säuert mit verd. Salzsäure schwach an, schüttelt die organische Schicht dreimal mit $NaHCO_3$-Lösung und einmal mit Wasser aus und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab die Vakuumdestillation ein schwach gelbliches dickes Öl vom Sdp. 180—185°/0,03. Ausbeute 18,6 g (36,5% d. Th.).

$C_{22}H_{28}O_5$ (372,4)	Ber. C 70,94	H 7,58
	Gef. » 71,19	» 7,72

Säure. 18,6 g des Esters I werden mit 85 ccm 20-proc. methanolischer Kalilauge 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Methanol von dem ausgefallenen K-Salz zum größten Teil abdestilliert, der Rückstand in 200 ccm Wasser aufgenommen und die klare Lösung dreimal ausgeäthert. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure fällt ein Öl an, das man in Äther aufnimmt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat verdampft man den Äther, wobei das zurückbleibende Öl von selbst oder nach Anreiben mit Petroläther kristallin erstarrt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol und Trocknen bei 60° i. V. schmilzt die Verbindung bei 149—150° unter CO_2-Entwicklung.

$C_{18}H_{20}O_5$ (316,3)	Ber. C 68,34	H 6,37
	Gef. » 68,01	» 6,46

α-Äthyl-γ-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (III)

15,5 g der Malonsäure II werden in einem Ölbad von 160—170° zwei Stunden lang erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Überführung in einen Säbelkolben destilliert bei 184—185°/0,05 ein gelbliches zähes Öl über, das nach einiger Zeit langsam erstarrt. Ausbeute 13,0 g (97% d. Th.).

Zum Umkristallisieren wird die Substanz in etwas Benzol in der Hitze gelöst und nach Zusatz der doppelten Menge Petroläther erkalten lassen. Die Substanz kristallisiert in farblosen Kristallen aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren und Trocknen bei 56° i. V. (1 Stunde) schmilzt die Verbindung bei 90—92°.

$C_{17}H_{20}O_3$ (272,3)	Ber. C 74,97	H 7,40
	Gef. » 74,86	» 7,35

1-Keto-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (IV)

13,0 g der Buttersäure III, gelöst in 100 ccm abs. Äther, werden bei —10° unter Umschwenken mit 7,0 g frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt. Man setzt noch 6 Tropfen abs. Pyridin zu, läßt 1 Stunde bei —5° und 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen und filtriert von ausgefallenem Pyridin-hydrochlorid ab. Den Äther dampft man auf dem Wasserbad unter leichtem Vakuum ab, gibt zum Rückstand 5 ccm abs. Benzol, verdampft es ebenfalls i. V. und wiederholt den Zusatz und das Abdestillieren des Benzols noch zweimal. Den öligen Rückstand des Carbonsäurechlorides löst man dann in 100 ccm abs. Benzol, kühlt die Lösung mit Eis-Kochsalz-Mischung so lange, bis das Benzol zur Hälfte auskristallisiert ist und gibt dazu langsam die Lösung von 14,0 g Zinntetrachlorid in 40 ccm abs. Benzol. Man läßt das Reaktionsgemisch 45 Min. bei Zimmertemperatur stehen, wobei man öfters umschwenkt. Der sich bald verfärbende Kolbeninhalt wird dann sofort auf Eis und verd. Salzsäure gegossen, nach Zusatz von 100 ccm Äther dreimal mit 10-proc. HCl, dreimal mit gesättigter Bicarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen und die ätherische Schicht mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein kristalliner Rückstand, den man aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 10,4 g (85%

d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol unter Tierkohlezusatz und einstündigem Trocknen bei 80° und 0,4 mm schmilzt die Verbindung bei 98—100°. Farblose Kriställchen.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254,3) Ber. C 80,28 H 7,13
Gef. » 80,13 » 6,90

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von IV. Eine alkoholische Lösung des Ketons IV versetzt man mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-lösung und erhitzt kurz. Das in der Kälte ausfallende dunkelorangerote Phenylhydrazon kristallisiert man aus Butylacetat um und trocknet 1 Stunde bei 100° und 0,2 mm. Schmp. 256 bis 258° u. Zers. (Kupferblock).

$C_{23}H_{22}O_5N_4$ (434,4) Ber. N 12,90 Gef. N 12,84

1-Keto-2-äthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (IVa). 1,5 g der Methoxy-Verbindung IV werden im 100 ccm Schliffkolben mit 20 ccm Eisessig und 30 ccm 48-proc. HBr versetzt und im Ölbad 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung gießt man in Wasser, saugt den Rückstand ab und nimmt ihn dann in Äther auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt ein rotgefärbter kristalliner Rückstand. Zur Entfernung der Hauptverunreinigungen wird in der Hitze in verdünnter Natronlauge aufgenommen und von geringer unlöslicher Trübung abfiltriert. Die Lösung wird dann mit verd. Schwefelsäure angesäuert und die ausfallende Oxyverbindung nach Absaugen mehrfach aus verd. Methanol unter Tierkohlezusatz umkristallisiert. Schmp. 181°.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240,3) Ber. C 79,97 H 6,71
Gef. » 79,89 » 6,95

7-Methoxy-1-methyl-2-äthyl-3,4-dihydro-phenanthren (V)

In einen 500 cm-Dreihalskolben gibt man die Grignardlösung aus 1,85 g Magnesiumspänen, 10,8 g Methyljodid und 200 ccm abs. Äther. Unter Rühren läßt man bei Zimmertemperatur die Lösung von 9,4 g des Ketons IV in 200 ccm abs. Benzol schnell zutropfen und erhitzt das Ganze anschließend 1 Stunde unter Rückfluß. Das Reaktionsprodukt wird mit 100 g Eis und 30 ccm konz. Salzsäure zersetzt, die organische Schicht zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt und das Lösungsmittel, nach Trocknen mit Natriumsulfat, abdestilliert. Der zurückbleibende kristalline Rückstand wird aus Dioxan unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkristallisiert und 1 Stunde bei 100° und 0,2 mm getrocknet. Schmp. 120—122°. Ausbeute 8,09 g (81,5% d. Th.).

$C_{18}H_{20}O$ (252,3) Ber. C 85,67 H 7,99
Gef. » 85,61 » 7,96

7-Methoxy-1-methyl-2-äthyl-phenanthren (VI)

5,04 g (0,02 Mol) der Verbindung V werden mit 0,64 g (0,02 Mol) gepulvertem Stangenschwefel versetzt und im Ölbad auf 175° erhitzt, wobei die Schwefelwasserstoffentwicklung beginnt. Innerhalb von zwei Stunden erhöht man die Badtemperatur auf 200° und erhitzt anschließend noch 10 Min. auf 210°. Nach dem Erkalten kristallisiert man die erstarrte Masse aus Aceton-Wasser unter Tierkohlezusatz um. Ausbeute 4,0 g (80% d. Th.). Nach weiterem Umkristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von etwas Wasser und Tierkohle schmilzt die Verbindung bei 123—124°.

$C_{18}H_{18}O$ (250,3) Ber. C 86,36 H 7,25
Gef. » 86,47 » 7,30

Pikrat. 250 mg VI werden in 15 ccm Äthanol in der Hitze gelöst und mit 230 mg Pikrinsäure versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Pikrat in

orangeroten Nadeln aus. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt es bei 129—130°.

$C_{24}H_{21}O_8N_3$ (479,4)	Ber.	C 60,12	H 4,42
	Gef.	» 60,25	» 4,49

7-Oxy-1-methyl-2-äthyl-phenanthren (VII)

Eine aus 6,82 g (0,048 Mol) Methyljodid und 1,17 g (0,048 Mol) Magnesium in 100 ccm abs. Äther bereitete Grignardlösung wird in einen 500 ccm-Schliffkolben abdekantiert und mit der Lösung von 4,0 g (0,016 Mol) der Verbindung VI in 30 ccm abs. Benzol versetzt. Äther und Benzol werden abdestilliert, zuletzt i. V. Die zurückbleibende feste Masse wird nach Aufsetzen eines Steigrohres unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 30 Min. in einem Ölbad von 170—180° erhitzt, wobei Äthan entweicht. Nachdem man zum Schluß noch 5 Min. auf 185—190° erhitzt hat, läßt man abkühlen und übergießt das feste Reaktionsprodukt mit verd. Salzsäure, wobei man mit einem Spatel die Masse von der Kolbenwandung loslöst. Die erhaltene Suspension saugt man ab und löst die farblose Kristallmasse in Äther auf. Diese Lösung wäscht man einmal mit verd. HCl, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und trocknet sie mit Natriumsulfat. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloser kristalliner Rückstand vom Schmp. 179°. Ausbeute 2,6 g (69% d. Th.).

Nach dem Umkristallisieren aus viel Benzol schmelzen die farblosen Kriställchen bei 179—180°.

$C_{17}H_{16}O$ (236,3)	Ber.	C 86,40	H 6,83
	Gef.	» 86,19	» 7,02

7-Acetoxy-1-methyl-2-äthyl-phenanthren (VIII). 300 mg VII und 300 mg frisch geschmolzenes Natriumacetat werden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid übergossen und 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man kühlt dann etwas ab und läßt nach Zusatz von 20 ccm Wasser eine Stunde stehen. Man saugt anschließend ab und kristallisiert die farblose Kristallmasse aus Äthanol unter Tierkohlezusatz um. Schmp. 137—138°.

$C_{19}H_{18}O_2$ (278,3)	Ber.	C 81,98	H 6,52
	Gef.	» 82,33	» 6,68

Polycyclische Verbindungen II*).

Zwei Synthesen des 2-Methoxy-chrysens und die Konfigurationsbestimmung von α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]- und α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen

Von *Emil Buchta* und *Wilhelm Kallert*

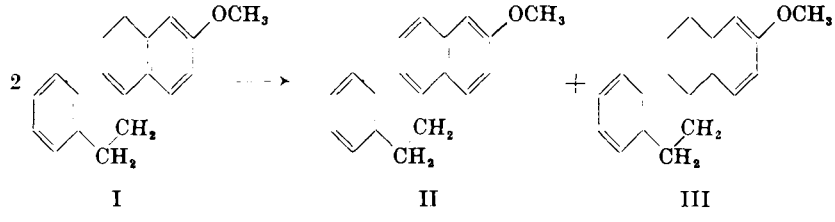
Vor einiger Zeit berichteten wir[1]) von Versuchen, welche die Darstellung des 2-Methoxy-chrysens (V) zum Ziele hatten. In unserem Laboratorium[2]) war durch Schwefel-Dehydrierung eines

*) I. Mitteil. A. **576**, 169 (1952).

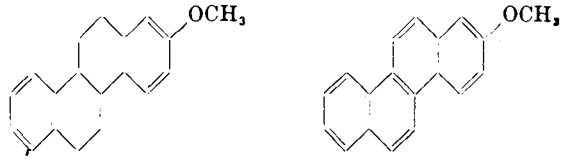
[1]) A. **573**, 220 (1951).

[2]) W. Dauner, Dissertation Erlangen (Februar 1951).

partiell hydrierten Chrysen-Derivates mit einer angulären Methylgruppe und einer Methoxygruppe eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{19}H_{14}O$ und dem Schmelzpunkt 249,5—250,5° gewonnen worden, und es sollte deren Identität mit V nachgewiesen werden. Damals versuchten wir, das 6-Methoxy-1-(β-phenäthyl)-3,4-dihydro-naphthalin (I) zum Hexahydro-methoxy-chrysen (IV) zu cyclisieren, welches dann zu V dehydriert werden sollte. Bei der Einwirkung von Zinntetrachlorid auf das kristalline I in Schwefelkohlenstoff bei Raumtemperatur gewannen wir ein Öl, das wir ursprünglich für ein Isomeres von I hielten. Inzwischen ist es uns gelungen, nachzuweisen, daß eine Disproportionierung eintritt, wobei die Verbindungen II und III im Molverhältnis 1:1 entstehen. Beide Reaktionsprodukte konnten aus dem Gemisch isoliert und identifiziert werden. Disproportionierungen von Dihydro-naphthalin-Derivaten unter der Einwirkung von Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff sind in der Literatur bereits beschrieben[3, 4]).



I II III



IV V

Der Versuch, durch Behandlung von I mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff[5]) das 2-Methoxy-chrysen (V) darzustellen, führte nicht zum Erfolg. Es sind mehrere Fälle bekannt, in denen diese Methode nur sehr geringe Ausbeuten ergab bzw. ganz versagte[6, 7, 8]).

[3]) R. Robinson und J. M. C. Thompson, Chem. Soc. **1938**, 2009.
[4]) E. Hardegger, D. Redlich und A. Gal, Helv. **28**, 628 (1945).
[5]) L. Ruzicka und H. Hösli, Helv. **17**, 470 (1934).
[6]) J. W. Cook und R. Schoental, Chem. Soc. **1945**, 288.
[7]) L. Ruzicka und R. Markus, Helv. **23**, 385 (1940).
[8]) N. L. Drake und W. C. McVey, J. org. Chem. **4**, 464 (1939).

Durch Kochen von I mit Aluminiumchlorid in Benzol konnte jedoch der Ringschluß herbeigeführt werden. Es zeigte sich bei der Aufarbeitung, daß nur eine geringe Menge V als solches entstanden war, während der größte Teil noch in hydrierter Form, vermutlich als Gemisch der stereoisomeren Hexahydro-methoxychrysene (IV) vorlag. Durch Dehydrierung mit Schwefel wurde daraus die Hauptmenge von V gewonnen. Die Gesamtausbeute an rohem V schwankte bei verschiedenen Ansätzen zwischen 6 und 12% d. Th. Der Ringschluß selbst ist von nur geringer Harzbildung begleitet, aber die Schwefel-Dehydrierung ist mit erheblichen Substanzverlusten durch Bildung kohliger Rückstände verbunden. Das reine 2-Methoxychrysen (V) schmilzt bei 249,5—250°. Durch Mischschmp. wurde die Identität mit der von W. Dauner[2]) dargestellten Verbindung nachgewiesen.

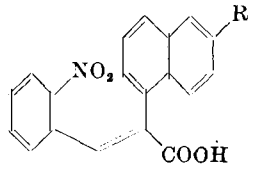
Wie wir bereits mitteilten[1]), entsteht bei der Einwirkung von Chloranil auf I das α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen. Um festzustellen, ob dieses Diaryl-äthylen *cis*- oder *trans*-Konfiguration aufweist, wählten wir eine rein chemische Methode, der im wesentlichen folgender Gedanke zugrunde liegt.

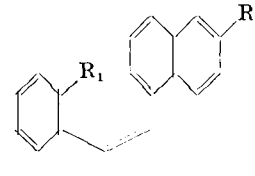
P. Ruggli und Mitarbeiter[9,10]) wiesen in ausführlichen Untersuchungen nach, daß o-Amino-stilbene unter den Bedingungen der Pschorrschen Phenanthrensynthese nur dann zum Ringschluß befähigt sind, wenn sie *cis*-Konfiguration besitzen. Wenn wir also das *cis*-α-(o-Aminophenyl)-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (VIII) darstellten, durften wir erwarten, einerseits durch Ringschluß nach Pschorr zu V die *cis*-Konfiguration beweisen zu können und andererseits aus derselben Diazoniumsalz-Lösung unter den milden Bedingungen einer Diazogruppen-Eliminierung das *cis*-α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (IX) zu gewinnen.

Die Darstellung von VIII gelang ohne wesentliche Schwierigkeiten. Wir gingen von der 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure[11]) aus und kondensierten diese nach Perkin mit o-Nitro-benzaldehyd zur α-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-o-nitro-zimtsäure (VI). Es ist bekannt[10]), daß bei diesen Kondensationen leicht eine *cis*-Stellung der beiden Aryl-Reste erhalten wird. In Anlehnung an die Methode zur Darstellung von Iso-stilben[9]) konnten wir beim Decarboxylieren das *cis*-α-(o-Nitrophenyl)-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (VII) gewinnen, aus dem die *cis*-o-Amino-verbindung (VIII) durch Reduktion mit Eisen-II-hydroxyd dargestellt wurde. Die glatt verlaufende

[9]) Helv. **19**, 1288 (1936); **20**, 37 (1937).
[10]) Helv. **24**, 173 (1941).
[11]) G. Haberland, B. **69**, 1380 (1936); E. Buchta, M. Klisch, S. Maier und H. Bayer, A. **576**, 7 (1952).

Bildung von 2-Methoxy-chrysen (V) lieferte schließlich den Beweis für die *cis*-Konfiguration der Verbindungsreihe VI—VIII.



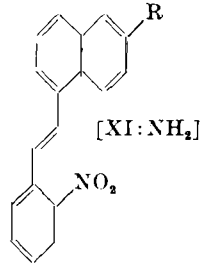


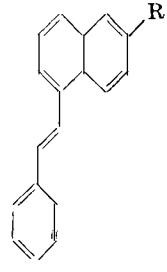
R_1	R_2
VII: NO_2	OCH_3
VIII: NH_2	OCH_3
IX: H	OCH_3
XV: NO_2	H
XVIII: NH_2	H

VI: R = OCH_3 XIV: R = H

Überraschenderweise gelang es aber nicht, aus VIII die Aminogruppe unter Bildung des *cis*-α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylens (IX) zu eliminieren. Bei der Einwirkung von Stannit oder unterphosphoriger Säure auf die Diazoniumsalz-Lösung entstand immer nur V in guter Ausbeute. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Angaben von P. Ruggli und A. Staub[9]), wonach aus dem Diazoniumsalz des *cis*-o-Amino-stilbens mit unterphosphoriger Säure Phenanthren an Stelle des zu erwartenden *cis*-Stilbens entsteht.

Wir beobachteten aber, daß sich die *cis*-o-Nitro-verbindung (VII) durch kurzes Erhitzen mit einer Spur Jod in Nitrobenzol[9]) glatt in das höher schmelzende *trans*-Isomere X umlagern läßt. Dieses wurde zu der *trans*-Amino-verbindung (XI) reduziert. Wegen der *trans*-Stellung der beiden Aryl-Reste an der Äthylen-Brücke ist hier ein Ringschluß nicht mehr möglich und wir konnten durch Diazotieren und Einwirkung von Stannit das *trans*-α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (XII) gewinnen, das bei 88,5 bis 89° schmilzt. Das von uns dargestellte α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen[1]) unbekannter Konfiguration schmilzt bei 90°, während der Mischschmp. der beiden Substanzen bei 89,5° liegt.





X: R = OCH_3 XIX: R = H XII: R = OCH_3 XX: R = H

Damit ist der Beweis erbracht, daß dem α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen, das durch Chloranil-Dehydrierung aus I entsteht und bei 90° schmilzt, die *trans*-Konfiguration zukommt.

Wie ebenfalls bereits mitgeteilt wurde[1]), stellten wir mit Hilfe der Chloranil-Dehydrierung auch das α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen vom Schmp. 72,5—73° dar. Diese Verbindung dürfte identisch sein mit der von E. Balla[12]) durch Umsetzung von α-Naphthyl-magnesiumbromid mit Phenylacetaldehyd und Wasserabspaltung gewonnenen Substanz, denn sie zeigt den gleichen Schmelzpunkt. Außerdem wird von J. Thiele[13]) eine Verbindung vom Schmelzpunkt 205—207° angeführt, die er für α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen hält, und weiterhin gewannen F. Bergmann und D. Schapiro[14]) nach H. Meerwein aus α-Naphthylamin und Zimtsäure in Spuren eine bei 148—149° schmelzende Substanz, der sie ebenfalls die Struktur eines α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylens zuweisen. Als wir versuchten, nach dieser Methode ebenfalls die Verbindung vom Schmelzpunkt 148—149° darzustellen, isolierten wir als einziges Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 10,5% d. Th. die Verbindung vom Schmelzpunkt 72—73°, die sich durch den Mischschmelzpunkt als identisch erwies mit dem durch Chloranil-Dehydrierung dargestellten α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen.

Wir entschlossen uns deshalb, den eben geführten Konfigurationsbeweis auch für das α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen zu erbringen. Auch hier bewies der Ringschluß mit Kupfer-Pulver zum Chrysen die *cis*-Konfiguration der Verbindungen XIV und XV. Der Versuch, die Aminogruppe der NH_2-Verbindung (XVIII) zur Gewinnung des *cis*-α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylens mit Stannit oder Arsenit zu eliminieren, führte auch hier nur zur Bildung von Chrysen. Durch Umlagerung von XV wurde die *trans*-Nitro-verbindung XIX gewonnen, die zum *trans*-Amin reduziert werden konnte. Hieraus entstand durch Diazotieren und Einwirkung von Stannit das *trans*-α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen (XX) vom Schmelzpunkt 70,5 bis 71,5°, dessen Mischschmelzpunkt mit der durch Choranil-Dehydrierung gewonnenen Verbindung bei 71,5—72° liegt. Damit ist auch hier die *trans*-Konfiguration bewiesen in Übereinstimmung mit den Angaben von J. L. Everett und G. A. R. Kon[15]). Diese stellten durch Decarboxylieren der α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-acrylsäure das flüssige *cis*-α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen dar, das in das *trans*-Isomere vom Schmelzpunkt 70—70,5° umgelagert werden konnte.

[12]) C. r. **198**, 947 (1934).
[13]) B. **32**, 1296 (1899).
[14]) J. org. Chem. **12**, 57 (1947).
[15]) Chem. Soc. **1948**, 1601.

Beschreibung der Versuche

Einwirkung von Zinntetrachlorid auf I

13 g Substanz werden mit einem Gemisch von 53 ccm Schwefelkohlenstoff und 9 ccm Zinntetrachlorid 5 Tage bei 18—20° in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Nach Verdünnen mit Äther wird mit Eis/Salzsäure zersetzt und die ätherische Lösung nacheinander mit verd. HCl, verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wird destilliert. Sdp. 175—178°/0,3. Ausbeute 10—11 g (etwa 80% d. Th.); dickes gelbliches Öl. (Eine kleine Menge Vorlauf besteht aus unverändertem I.) Die gefundenen Analysenwerte stimmen auf ein Gemisch von II ($C_{19}H_{18}O$) und III ($C_{19}H_{22}O$) im Molverhältnis 1:1.

Ber. C 86,32 H 7,63
Gef. » 86,43, 86,48 » 7,72, 7,95

9 g des Öles werden mit einigen Kristallchen von II geimpft und mehrere Wochen auf etwa 0° gekühlt. Die dabei gebildeten Kristalle werden vom beigemengten Öl auf einer kleinen Nutsche abgetrennt. Ausbeute 2,6 g (58% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man Nadeln vom Schmp. 48,5—49,5°. Mischschmp. mit der Verbindung II (aus der Selen-Dehydrierung von I), die bei 49—49,5° schmilzt, ergibt keine Depression. Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial I, das bei 54° schmilzt, ergibt starke Depression.

$C_{19}H_{18}O$ (II) (262,3) Ber. C 86,98 H 6,92
Gef. » 87,29 » 6,94

Der flüssige Anteil wird destilliert und in drei etwa gleich große Fraktionen, die sich im Sdp. nur wenig unterscheiden, aufgeteilt. Der Vergleich der Brechungsindices dieser drei Fraktionen mit dem von reinem III und unterkühltem II ergibt, daß die erste Fraktion zum überwiegenden Teil aus III bestehen muß. Daher wird diese nochmals destilliert und dabei die erste Fraktion (etwa ein Drittel des Ganzen) gesondert aufgefangen und wiederum durch Destillation in drei Fraktionen aufgeteilt. Dabei besteht die erste Fraktion aus einem fast farblosen Öl vom Sdp. 170—171°/0,15. Ausbeute 0,5 g (5,5% d. Th.).

$C_{19}H_{22}O$ (III) (266,4) Ber. C 85,67 H 8,33
Gef. » 85,57 » 8,07

2-Methoxy-chrysen (V) *aus* I

10 g der Verbindung I werden in 80 ccm abs. Benzol mit 7 g wasserfreiem $AlCl_3$ 7 Stunden am Rückfluß gekocht. Dabei entwickelt sich schwach HCl. Nach dem Erkalten wird im Scheidetrichter auf Eis/HCl gegossen, der Kolben-Rückstand mit etwa 100 ccm warmem Benzol nachgewaschen und die beiden Benzollösungen mit verd. HCl, Wasser und schließlich mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und filtriert. Da beim Kochen mit $AlCl_3$ in Benzol mit einer teilweisen Entmethylierung zu rechnen ist, wird nachmethyliert. Die Benzollösung wird mit 80 ccm 5-proc. Natronlauge bei etwa 60° zu einer Emulsion verrührt, dann werden gleichzeitig im Verlauf von einer Stunde 50 g Dimethylsulfat und 17 g NaOH in 80 ccm Wasser zugetropft, noch 2 Stunden lang sehr gut gerührt und zuletzt bis zum Sieden erhitzt. Das Benzol wird, nach dem Waschen mit verd. Natronlauge und Wasser, abdestilliert und der zähflüssige Rückstand mit 3 g Schwefel 6 Stunden auf 200—230° erhitzt, wobei reichlich Schwefelwasserstoff entsteht. Aus dem dunklen Dehydrierungsprodukt wird durch Sublimieren bei 10 mm und 230—250° 0,6—1,2 g (6—12% d. Th.) gelblich gefärbtes Rohprodukt gewonnen, das durch Umkristallisieren aus Alkohol/Benzol und wiederholtes Sublimieren

gereinigt wird. Schmp. 249,5—250°[16]). Der Mischschmp. mit der von W. Dauner[2]) gewonnenen Verbindung vom Schmp. 249,5—250,5° gibt keine Depression.

$C_{19}H_{14}O$ (258,3)	Ber.	C 88,34	H 5,46	OCH_3 12,01
	Gef.	» 88,58	» 5,55	» 12,10

α-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-o-nitro-zimtsäure (VI)

20 g trockenes Natriumsalz der 6-Methoxy-naphthyl-(1)-essigsäure werden in 140 ccm frisch dest. Essigsäureanhydrid mit 12,6 g o-Nitro-benzaldehyd 9 Stunden im Ölbad auf 130° erhitzt. Nach Zugabe der gleichen Menge Wasser wird zur Zerstörung des Essigsäureanhydrids eine Stunde gekocht und nach dem Erkalten in etwa 2 Liter Wasser eingegossen. Die hierbei ausgeschiedene rotbraune klebrige Masse wird mit Wasser gewaschen und in 1 Liter etwa 5-proc. NH_3 bis auf einen geringen Rest wieder aufgelöst. Nach dem Filtrieren wird mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei die rohe Säure in gelben Flocken ausfällt. Diese werden getrocknet und mehrmals mit wenig kaltem Benzol gewaschen. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 5,3 g (18% d. Th.) gereinigte Säure. Schmp. 190—191°; zitronengelb.

$C_{20}H_{15}O_5N$ (349,3)	Ber.	C 68,76	H 4,33	N 4,01
	Gef.	» 68,12	» 4,62	» 4,21

cis-α-(o-Nitrophenyl)-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (VII)

7,3 g der Verbindung VI werden rasch in 30 ccm Chinolin eingetragen, das mit 3 g Kupfer-Chromit[17]) in einem kleinen Langhals-Kolben auf 230° im Ölbad erhitzt ist. Es beginnt sofort lebhafte CO_2-Entwicklung, die nach etwa 15 Min. beendet ist. Häufiges Schwenken des Kolbens begünstigt die Reaktion. Dann wird schnell abgekühlt und der Kolbeninhalt in verd. Salzsäure eingetragen. Nach Aufnehmen mit Äther wird mehrmals mit verd. Salzsäure und dann mit Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers kann der Rückstand direkt aus Alkohol umkristallisiert werden. Eigelbe Kristalle vom Schmp. 113°. Ausbeute 3,3 g (52% d. Th.) an gereinigtem VII.

$C_{19}H_{15}O_3N$ (305,3)	Ber.	C 74,74	H 4,95	N 4,59
	Gef.	» 74,79	» 4,96	» 4,49

cis-α-(o-Aminophenyl)-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (VIII)

Zu einer Lösung von 20 g Ferrosulfat in 30 ccm Wasser und 12 ccm Alkohol werden unter kräftigem Rühren auf dem siedenden Wasserbad gleichzeitig innerhalb von etwa 30 Min. die Lösung von 1,8 g der Verbindung VII in 200 ccm heißem Alkohol und 36 ccm konz. NH_3 zugetropft. Es wird noch eine Stunde unter Rühren am Rückfluß gekocht und dann der größte Teil des Alkohols abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mehrmals mit reichlich viel Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Äthers bleibt das rohe Amin zurück, das mit wenig Äther gewaschen wird. Es bildet dann hellbraune glänzende Blättchen. Ausbeute 1,1 g (70% d. Th.). Das freie Amin kristallisiert aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle in farblosen Blättchen, die bald hellgelb werden. Schmp. 146°.

$C_{19}H_{17}ON$ (275,3)	Ber.	C 82,88	H 6,22	N 5,09
	Gef.	» 82,88	» 6,46	» 5,17

Das Hydrochlorid schmilzt bei 187°.

[16]) J. W. Cook und R. Schoental (Chem. Soc. **1945**, 288) geben für 2-Methoxychrysen den Schmp. 250—251° an.

[17]) T. W. J. Taylor und C. E. J. Crawford, Chem. Soc. **1934**, 1130 und [9]).

2-Methoxy-chrysen (V) *aus* VIII

0,2 g des Hydrochlorids von VIII werden in einer Mischung von 6 ccm Wasser, 3 ccm Alkohol und 2 ccm Tetrahydrofuran suspendiert und nach Zusatz von 0,2 ccm konz. Salzsäure bei 0° mit Natriumnitrit diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung ist tiefrot gefärbt. Es werden 0,5 g Naturkupfer C eingetragen und unter häufigem Schütteln wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Gasentwicklung läßt bald nach. Es wird abfiltriert, der Filterrückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und mehrmals mit warmem Tetrahydrofuran ausgezogen. Diese Lösung wird in der Sublimierbirne zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 230°/10 sublimiert: 0,10 g hellgelbes Sublimat (60% d. Th.). Es wird aus Benzol-Alkohol umkristallisiert und nochmals sublimiert. Rein weiße Kristalle vom Schmp. 250°. Mischschmp. mit dem vorne beschriebenen 2-Methoxychrysen (aus I) 250°.

$C_{19}H_{14}O$ (258,3) Ber. C 88,34 H 5,46
Gef. » 88,03 » 5,53

trans-α-(o-Nitrophenyl)-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (X)

1,5 g der Verbindung VII werden in 20 ccm Nitrobenzol mit einer Spur Jod 20 Min. im Ölbad auf 210° erhitzt. Das Nitrobenzol wird i. V. abdestilliert, der Rückstand wird beim Übergießen mit Alkohol sofort kristallin. Durch Umkristallisieren aus etwa 200 ccm Alkohol erhält man 1,0 g gereinigtes X (66% d. Th.) in goldgelben Schuppen vom Schmp. 140°.

$C_{19}H_{15}O_3N$ (305,3) Ber. C 74,74 H 4,95 N 4,59
Gef. » 74,81 » 5,04 » 4,63

trans-α-(o-Aminophenyl)-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (XI)

2 g der Verbindung X werden in kleinen Anteilen unter gutem Rühren in eine siedende Mischung von 28 g $FeSO_4$ in 40 ccm Wasser mit 200 ccm Alkohol eingetragen. Gleichzeitig läßt man 50 ccm konz. NH_3 zutropfen. Es wird noch 2½ Stunden am Rückfluß gekocht und gerührt. Dann wird die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verdünnt und mehrere Male ausgeäthert. Beim Abdestillieren des Äthers bleibt eine dunkle klebrige Masse zurück, die bei 200°/0,1 der Sublimation unterworfen wird. Hierbei erhält man das Amin als hellgelbe glasige Substanz. Ausbeute 0,51 g (28% d. Th.). Das Amin selbst wurde nicht in kristalliner Form erhalten. Aus der alkoholischen Lösung kristallisiert auf Zusatz von Chlorwasserstoffsäure das Hydrochlorid aus, das anfangs farblos ist und sich allmählich gelb färbt. Schmp. 223°.

$C_{19}H_{18}ONCl$ (311,8) Ber. C 73,18 H 5,82 N 4,49
Gef. » 73,66 » 6,07 » 4,66

Die Acetyl-Verbindung ist rein weiß und schmilzt bei 182°.

$C_{21}H_{19}O_2N$ (317,4) Ber. C 79,47 H 6,03 N 4,42
Gef. » 79,73 » 6,38 » 4,49

trans-α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen (XII)

0,2 g des freien Amins XI werden in 11 ccm Alkohol gelöst. Nach Zusatz von 0,2 ccm konz. Salzsäure, 6 ccm Wasser und 4 ccm Tetrahydrofuran erhält man beim Kühlen auf 0° eine Suspension des Hydrochlorids, das beim Diazotieren mit $NaNO_2$-Lösung langsam gelöst wird, wobei eine klare dunkelorangerote Lösung entsteht. In diese Lösung wird eine Mischung von 0,3 g $SnCl_2$ in 1,5 ccm Wasser mit 0,6 g NaOH in 1,2 ccm Wasser eingetragen, dann noch 1 Stunde bei 0° und 3 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird zweimal ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natronlauge und Salzsäure gewaschen und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird bei 180—200°/0,2 sublimiert. Man erhält 50 mg (26% d. Th.) fast farbloses Sublimat, das mehrmals aus

Methanol umkristallisiert und nochmals sublimiert wird. Schmp. 88,5—89°. Mischschmp. mit α-Phenyl-β-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-äthylen[1]), das durch Chloranil-Dehydrierung von I gewonnen war 89,5°.

$C_{19}H_{16}O$ (260,1)	Ber.	C 87,65	H 6,20
	Gef.	» 87,33	» 6,18

α-*Phenyl*-β-*(1-naphthyl)*-*äthylen* (XX)[18])

44 g α-Naphthylamin werden in 100 ccm Wasser unter Zusatz von 100 g 33-proc. Salzsäure mit 22 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser bei 0° diazotiert. Damit vermischt man eine etwa 20° warme Lösung von 42 g Zimtsäure in 350 ccm Aceton und setzt unter gutem Rühren 45 g Natriumacetat und 14 g Kupferchlorid in wenig Wasser zu. Dabei steigt die Temperatur auf 22—27°; es entwickelt sich Stickstoff. Nach 2 Stunden wird mit Wasserdampf destilliert bis das Destillat klar abläuft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und mehrmals mit verd. NH_3 gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird der schwarze teerige Rückstand bei 220—230°/11 sublimiert. Hierbei gewinnt man eine gelbbraune, öldurchsetzte Kristallmasse, die bei kurzem Stehen ganz durchkristallisiert. Ausbeute 7,5 g (10,5% d. Th.). Es wird aus Alkohol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 72—73°. Mischschmp. mit der Verbindung XX (aus der Chloranil-Dehydrierung) 72—73°.

$C_{18}H_{14}$ (230,3)	Ber.	C 93,87	H 6,13
	Gef.	» 93,97	» 6,35

cis-α-*(o-Nitrophenyl)*-β-*(1-naphthyl)*-*äthylen* (XV)

1,5 g α-(1-Naphthyl)-o-nitro-zimtsäure (XIV), die nach den Angaben von R. Weitzenböck und H. Lieb[19]) dargestellt wurde, werden in 7 ccm Chinolin, das nach Zusatz von 0,2 g Kupfer-Chromit auf 230° erhitzt wurde, eingetragen. Nach 15 Min. ist die Gasentwicklung beendet, es wird rasch gekühlt, in Äther aufgenommen und mit verd. HCl, Wasser und Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein dunkles dickes Öl, aus dem durch Sublimieren bei 200°/0,2 das kristalline XV gewonnen wird. Ausbeute 0,55 g (42% d. Th.). Schwefelgelbe Kristalle aus Alkohol vom Schmp. 83—84°.

$C_{18}H_{13}O_2N$ (275,3)	Ber.	C 78,52	H 4,76	N 5,09
	Gef.	» 78,66	» 5,17	» 4,96

cis-α-*(o-Aminophenyl)*-β-*(1-naphthyl)*-*äthylen* (XVIII)

11 g Ferrosulfat werden in 17 ccm Wasser und 7 ccm Alkohol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dazu läßt man unter gutem Rühren im Verlauf von etwa 45 Min. gleichzeitig 1 g der Verbindung XV in 30 ccm warmem Alkohol und 20 ccm konz. NH_3 tropfen und erhitzt anschließend noch 1 Stunde am Rückfluß. Der Alkohol wird herausdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mehrmals ausgeäthert. Der Äther wird zum größten Teil abdestilliert und man erhält durch Zusatz von wenig konz. HCl das Hydrochlorid in hellbraunen Kristallen; diese können aus Wasser unter Zusatz von HCl umkristallisiert werden, sind dann zuerst farblos, werden beim Aufbewahren bald hell-violett. Ausbeute 0,5 g (49% d. Th.).

$C_{18}H_{16}NCl$ (281,8)	Ber.	C 76,72	H 5,72	N 4,97
	Gef.	» 76,46	» 5,87	» 5,16

Das freie Amin ist ein Öl. Die Acetyl-verbindung schmilzt bei 128,5—129°.

$C_{20}H_{17}ON$ (287,3)	Ber.	C 83,59	H 5,96	N 4,88
	Gef.	» 83,64	» 6,21	» 4,89

[18]) Nach der Methode von H. Meerwein, E. Büchner, K. van Emster, J. prakt. Chem. **152**, 237 (1939).

[19]) M. **33**, 549 (1912).

Chrysen durch Ringschluß nach Pschorr

0,11 g des Hydrochlorids werden bei 0° in 6 ccm Wasser und 1 ccm Tetrahydrofuran unter Zusatz von 0,1 ccm H_2SO_4 mit $NaNO_2$ diazotiert. Die orangegelbe Lösung wird mit 0,4 g Naturkupfer C unter häufigem Schütteln auf Raumtemperatur und nach 1 Stunde noch kurz auf 60° erwärmt. Es wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und der Filterrückstand getrocknet. Beim Auskochen mit Benzol und Einengen erhält man fast farblose glänzende Blättchen von Chrysen. Ausbeute 45 mg (51% d. Th.). Nach dem Sublimieren rein weiß, Schmp. 250,5—251°. Mischschmp. mit Chrysen anderer Herkunft ergibt keine Depression.

$C_{18}H_{12}$ (228,3)	Ber.	C 94,70	H 5,30
	Gef.	» 94,37	» 5,28

trans-α-(o-Nitrophenyl)-β-(1-naphthyl)-äthylen (XIX)

1,8 g der Verbindung XV werden in 20 ccm Nitrobenzol mit einer Spur Jod 20 Min. auf 200—210° erhitzt. Das Nitrobenzol wird i. V. abdestilliert und der Rückstand in 50 ccm Alkohol heiß gelöst. Hierbei bleiben wenig schwarze Harze ungelöst zurück. Beim Abkühlen scheiden sich 0,8 g (45% d. Th.) XIX ab. Grünlichgelbe Kristalle vom Schmp. 122°.

$C_{18}H_{13}O_2N$ (275,3)	Ber.	C 78,52	H 4,76
	Gef.	» 78,33	» 5,24

trans-α-(o-Aminophenyl)-β-(1-naphthyl)-äthylen

Zu einer siedenden Lösung von 11 g $FeSO_4$ in 18 ccm Wasser und 8 ccm Alkohol werden unter gutem Rühren gleichzeitig 0,8 g der Verbindung XIX in 100 ccm heißem Alkohol und 20 ccm konz. NH_3 innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Es wird noch $1^1/_4$ Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt, der Alkohol herausdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das Amin bei 200°/0,3 sublimiert. Es wird als gelbe zähe Masse aufgefangen, die allmählich weitgehend kristallin wird. Durch Aufnehmen in Alkohol und Zusatz von wenig Salzsäure erhält man das farblose, bald gelb werdende Hydrochlorid, das aus verd. Alkohol nach Zufügen von etwas HCl umkristallisiert werden kann. Schmp. 197°.

$C_{18}H_{16}NCl$ (281,8)	Ber.	C 76,72	H 5,72	N 4,97
	Gef.	» 77,29	» 6,04	» 5,24

Die Acetyl-verbindung schmilzt bei 159—160°.

trans-α-Phenyl-β-(1-naphthyl)-äthylen (XX)

0,2 g des freien Amins werden in 6 ccm Alkohol gelöst. Nach Zusatz von 7 ccm Wasser, 0,3 ccm konz. HCl und 4 ccm Tetrahydrofuran wird bei 0° mit Natriumnitrit diazotiert. Die rote Lösung wird mit einer Mischung aus 0,3 g $SnCl_2$ in 1,5 ccm Wasser und 0,6 g NaOH in 1,2 ccm Wasser versetzt und noch 1 Stunde auf 0° gekühlt. Nach weiteren 12 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Äther wird mit Natronlauge, Wasser und verd. Säure gewaschen und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird bei 180°/1 sublimiert. Das Sublimat ergibt beim Umkristallisieren aus Methanol 38 mg (20% d. Th.) weiße Kristalle, die nach weiterer Reinigung bei 70,5—71,5° schmelzen. Mischschmp. mit dem durch Chloranil-Dehydrierung dargestellten Kohlenwasserstoff 71,5—72°.

$C_{18}H_{14}$ (230,3)	Ber.	C 93,87	H 6,13
	Gef.	» 93,50	» 6,58

Über die substituierende Addition beim Hydrinden-, Dialin-, Tetralin- und Naphthalin-Typ[1])

Mit Beiträgen zur Reaktion von Friedel und Crafts

Von *Kurt Alder* und *Oswald Wolff*

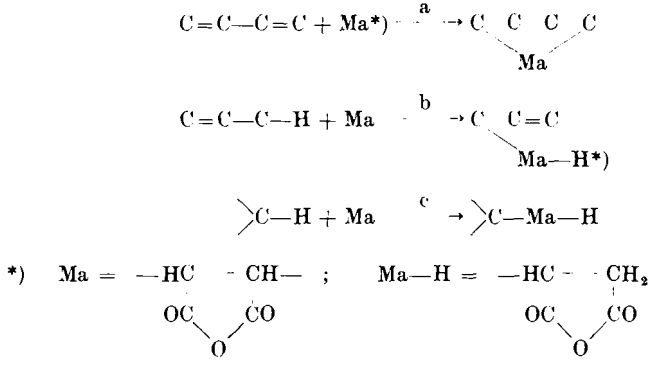
(Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rh.)

(Eingelaufen am 5. April 1952)

Übersicht:

I. Hydrinden und Maleinsäure-anhydrid
II. Tetralin und Maleinsäure-anhydrid
III. 1,2-Dihydro-naphthalin und Maleinsäure-anhydrid
IV. Naphthalin und Maleinsäure-anhydrid

Neben den unter Bildung von sechsgliedrigen Ringsystemen verlaufenden Additionen (a) des Maleinsäure-anhydrides sind in neuerer Zeit auch diejenigen Vorgänge Gegenstand von Untersuchungen geworden, bei denen Wasserstoffatome als Zentren der Addition fungieren[2]). Unter ihnen stand bislang der Typus der „indirekten substituierenden Addition" im Vordergrund. Nach den vorliegenden Erfahrungen scheint er für die Anlagerung des Maleinsäure-anhydrides an acyclische, semicyclische und endocyclische Monoolefine typisch zu sein. Seine formale Analogie (b) zu den Dien-Synthesen (a) ist bemerkenswert.



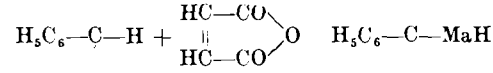
Die Vorgänge vom Typus b nehmen eine Mittelstellung ein zwischen den Dien-Synthesen (a) und einer dritten Additionsform,

[1]) Zur Kenntnis der substituierenden Addition X. Mitt. — IX. Mitt. Chem. Ber. **85**, 556 (1952). Einige Vorarbeiten zu der Untersuchung sind bereits vor einigen Jahren von Herrn H. Vagt, Dissertation Köln 1946, ausgeführt worden.

[2]) K. Alder und F. Münz, A. **565**, 126 (1949) und die voraufgehenden Untersuchungen.

die nach einem Vorschlag von K. Alder, H. Söll und H. Söll[3]) als „direkte substituierende Addition" bezeichnet werden. Sie sind echte Substitutionen in dem Sinne, als bei ihnen das Maleinsäureanhydrid die Stelle des vom Substrat abgelösten H-Atomes einnimmt.

Einen Typus dieser Gattung (c) hat J. Binapfl[4]) zum ersten Male gefunden bei der Umsetzung von Maleinsäure-anhydrid mit Donatoren von der Art des Toluols.



Später wurden Additionen dieser Art auf die Donatoren Hydrinden[5]) und Tetralin[6]) sowie auf das 1,2- und das 1,4-Dihydronaphthalin[7]) übertragen mit dem Ziel, diese Vorgänge schärfer zu erfassen, als es bislang geschehen war. Eine besondere Veranlassung zu der Bearbeitung gerade jener Objekte lag nicht zuletzt in dem überraschenden Reaktionsverlauf, den die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an Inden[5]) nimmt.

Nach längerer Pause haben wir — anknüpfend an jene ersten Erkenntnisse — die angeschnittenen Fragen weiter verfolgt und sind dabei zu Resultaten gelangt, die wir im Folgenden mitteilen.

I. Hydrinden und Maleinsäure-anhydrid

Die Addition der Komponenten im Autoklaven bei 250° ist bereits kurz beschrieben[5]). Wir haben inzwischen durch verbesserte Aufarbeitungsmethoden die Ausbeuten wesentlich steigern und zugleich zeigen können, daß neben dem seinerzeit beschriebenen Addukt in annähernd gleicher Menge ein zweites Reaktionsprodukt auftritt.

Die Untersuchung des neuen Adduktes — im Folgenden als Anhydrid A von dem schon länger bekannten Anhydrid B unterschieden — ergab, daß die beiden Verbindungen miteinander isomer sind und die gleiche Struktur besitzen. Bezeichnend für die Art der vorliegenden Isomerie ist ihre Fähigkeit, sich sowohl in der Schmelze als auch durch Behandlung mit Na-methylat wechselseitig bis zu

[3]) A. **565**, 73 (1949).

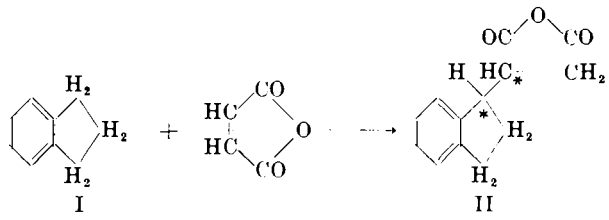
[4]) D.R.P. 607380, Frdl., **21**, 335 (1937) (C. **1935**, I, 2087) und D.R.P. 623338 (C. **1936**, I, 5551).

[5]) K. Alder, F. Pascher und H. Vagt, B. **75**, 1501 (1942).

[6]) K. Alder, F. Pascher und A. Schmitz, B. **76**, 27 (1943). Eine Angabe über die Addition von Maleinsäure-anhydrid an Tetralin findet sich bereits bei J. Binapfl (l. c.).

[7]) H. Vagt, Dissertation Köln 1946.

einem Gleichgewicht ineinander umzulagern. Aus den im Folgenden beschriebenen Abwandlungen geht hervor, daß beide Anhydride A und B die Struktur einer α-Hydrindyl-bernsteinsäure (II) besitzen und nichts anderes vorstellen als die beiden Diastereomeren, die dank der beim Additionsvorgang gebildeten Asymmetriezentren C* möglich sind.

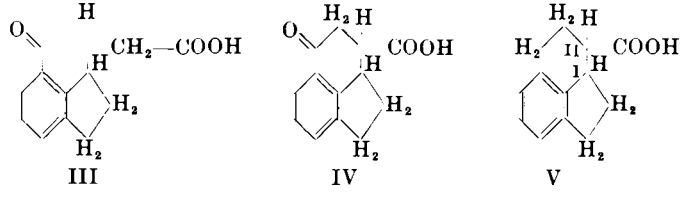


I II

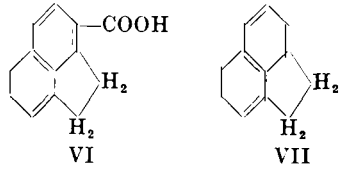
Ein erster Strukturbeweis wurde seinerzeit[5]) für die Säure B durch Vergleichs-Synthese geführt. Unsere neuen Argumente für die Struktur und für die Konfiguration der beiden Addukte A und B leiten sich aus den Erfahrungen ab, die wir beim Studium der hier sehr glatt verlaufenden Reaktionen nach Friedel-Crafts gewonnen haben.

Dabei entsteht in jedem Falle je eine Ketosäure, für die zunächst die Konstitutionsformeln III oder IV in Betracht kommen. Die erste dieser Möglichkeiten — an sich bereits weniger wahrscheinlich — scheidet für beide Säuren aus, da es gelungen ist, sie zum Acenaphthen (VII) abzubauen.

Zu diesem Zweck werden die beiden Ketosäuren nach Clemmensen zu zwei stereoisomeren 3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthylcarbonsäuren-(3) (V) reduziert und anschließend mit Pd-Tierkohle zur 3-Acenaphthyl-carbonsäure (VI) dehydriert. Sie ist bereits von



III IV V



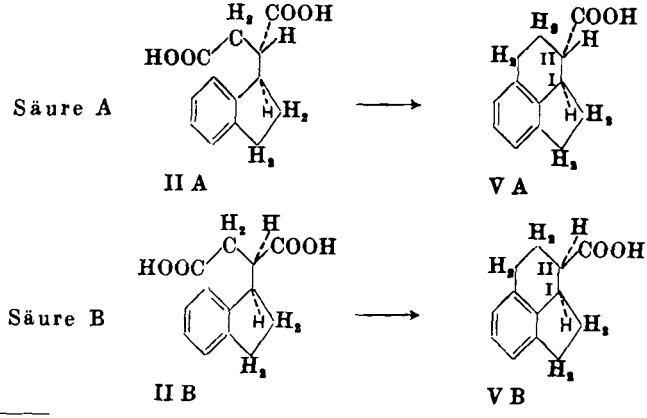
VI VII

L. F. Fieser und J. Cason[8]) auf einem anderen Wege gewonnen worden. Bei der Decarboxylierung geht sie in Acenaphthen (VII) über.

Erwartungsgemäß entsteht das gleiche Dehydrierungsprodukt (VI) aus den beiden stereoisomeren Formen von V. Für ihre Konfiguration aufschlußreich ist die Tatsache, daß die eine von ihnen, die aus B erhaltene, bei der Umlagerung ihres Methylesters durch Na-methylat in die aus A bereitete übergeht.

Nach einer allgemeinen stereochemischen Erfahrung (Mohr-Aschansche Bedingung) kann sich diese Umlagerung nur an C_{II} abgespielt haben, da das Asymmetriezentrum C_I nicht über die konstitutiven Voraussetzungen für einen solchen Übergang ($>CH-C=O$) verfügt. Die Richtung des an C_{II} erfolgenden Platzwechsels der Substituenten H und COOH ist kaum anders zu deuten als durch den Übergang einer *cis-* in eine *trans*-Form. Wir möchten daraus den Schluß ziehen, daß das zur Umlagerung befähigte Stereoisomere der 3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäure-(3) (V B), das aus der α-Hydrindyl-bernsteinsäure-B (II B) hervorgeht, der *cis*-Reihe angehört, während ihr Umlagerungsprodukt, das genetisch mit der α-Hydrindyl-bernsteinsäure-A (II A) zusammenhängt, den zugehörigen *trans*-Typus vorstellt. Die Silben „*cis*" und „*trans*" kennzeichnen die relative Lage der beiden H-Atome an C_I und C_{II} zueinander.

Da bei dem Ringschluß nach Friedel-Crafts die Isomeriezentren nicht berührt werden, ergibt sich aus der Konfiguration der beiden Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäuren (V A) und (V B) auch die sterische Zuordnung der α-Hydrindyl-bernsteinsäuren A (II A) und B (II B) zu den beiden möglichen Raumformeln im folgenden Sinne:

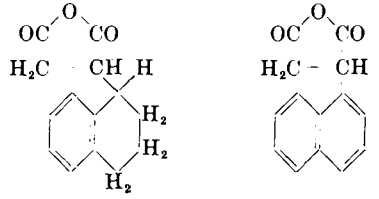


[8]) Am. Soc. **61**, 1742 (1939).

II. Tetralin (VIII) und Maleinsäure-anhydrid

Die Addition wurde bereits von J. Binapfl[4]) durch ½stündiges Erhitzen der Komponenten auf 300° im Autoklaven durchgeführt. Er beschreibt das Addukt als zähflüssiges Öl und erteilt ihm ohne Angabe direkter Argumente die Konstitution eines α-Tetralylbernsteinsäure-anhydrides (IX).

In einer bereits vor einigen Jahren am Kölner Institut durchgeführten Untersuchung[7]) konnte der Nachweis erbracht werden, daß das Addukt von Binapfl aus zwei diastereomeren Verbindungen besteht, die wir im Folgenden als A- und B-Form (IX A und IX B) unterscheiden wollen. Wie im analogen Fall des Hydrindens lassen sich auch hier die beiden Stereoisomeren sowohl in der Schmelze als auch mit Na-methylat bis zu einem Gleichgewicht ineinander überführen. Ihre Dehydrierung mit Schwefel sowohl als auch mit Se-dioxyd führt zu der bekannten α-Naphthyl-bernsteinsäure (X)[9]).

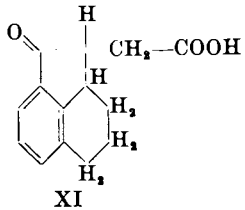


IX X

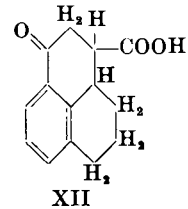
Auch hier erwies sich die Anwendung der Reaktion von Friedel-Crafts als aufschlußreich für die konfigurative Festlegung der beiden Isomeren. Im Vergleich mit den analogen Vorgängen bei den Addukten des Hydrindens kommt beim Tetralin als neues Moment hinzu, daß hier bei der Cyclisierung zum Keton beide strukturell möglichen Übergänge, die Bildung sowohl eines fünf- (XI) als auch diejenige eines sechs-(XII)gliedrigen Ringes eintreten.

Das Nebeneinander von zwei Reaktionen hat die experimentelle Bearbeitung dieses Falles beträchtlich erschwert und das Gesamtbild zunächst nicht unerheblich kompliziert; das klare Endergebnis dieser Studien jedoch hat diese Mühe gerechtfertigt. Insbesondere tritt hier die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes von der Konfiguration der Ausgangsprodukte eindrucksvoll hervor. Bevor wir jedoch auf diese sterischen Zusammenhänge eingehen, soll die Frage nach der Struktur der Ketosäuren (XI und XII) beantwortet werden. Dieses Ziel wurde erreicht durch die gleichen Operationen, wie sie für den Analogiefall des Hydrindens entwickelt und im vorangehenden Absatz beschrieben worden sind.

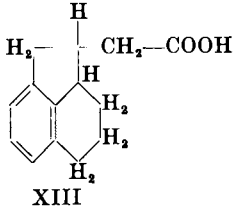
[9]) K. Alder und A. Schmitz, A. **565**, 117 (1949).



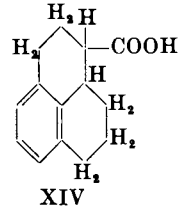
XI



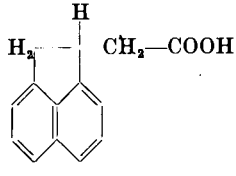
XII



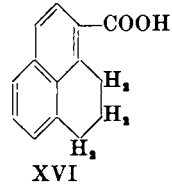
XIII



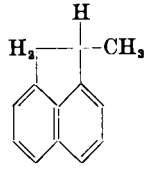
XIV



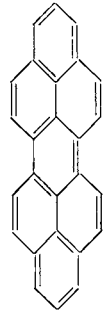
XV



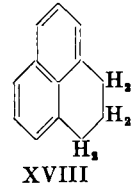
XVI



XVII



XIX



XVIII

Die beiden Ketosäuren ergaben bei der Reduktion nach Clemmensen die Säuren XIII und XIV, die sich ihrerseits — zweckmäßig in Form ihrer Ester — mit Hilfe von Pd-Tierkohle zu den Carbonsäuren XV und XVI aromatisieren ließen.

Von den Letztgenannten ist die 1-Acenaphthyl-essigsäure (XV) bereits von W. E. Bachmann und J. C. Sheehan[10]) auf anderem Wege dargestellt worden. Beide Präparate erwiesen sich in direktem Vergleich als miteinander identisch. Die Decarboxylierung unserer Säure XV ergab das noch unbekannte 1-Methyl-acenaphthen (XVII).

Das Dehydrierungsprodukt der anderen Reihe liefert nach der CO_2-Abspaltung das bekannte Peri-naphthindan (XVIII)[11,12]) und ist mithin als eine Peri-naphthindan-carbonsäure anzusprechen.

Die Dehydrierung von XIV kann grundsätzlich auf doppelte Weise erfolgen, je nachdem, ob sie an dem die Carboxylgruppe tragenden Kern oder an dem vom Tetralin herrührenden Ring vor sich geht. Durch Abbau der Carbonsäure nach Curtius-Naegeli[13]), anschließende Diazotierung des entstandenen Amins und nachfolgende Kuppelung mit β-Naphthol zu einer Azoverbindung haben wir uns eigens davon überzeugt, daß der erste Fall gegeben ist und daß wir mithin die 4-Perinaphthinden-carbonsäure (XVI) vor uns haben.

Soweit die Strukturfrage! Wir wenden uns nunmehr der Erläuterung der sterischen Zusammenhänge zu. Das Addukt IX von Maleinsäure-anhydrid an Tetralin tritt, wie eingangs bereits dargelegt, in zwei diastereomeren Formen A und B (IX A und IX B) auf. Die Durchführung der oben beschriebenen Folge von Operationen mit jedem der beiden Isomeren ergibt, wie die Erfahrung zeigt, in jedem Falle zwei isomere Ketosäuren, von denen strukturell je eine dem Acenaphthen- und dem Peri-naphthindan-Typ angehören. Die aus beiden Addukten abgeleiteten Säuren sind sterisch voneinander verschieden, und zwar entstehen, wie das nachfolgende Schema zeigt, in jedem Falle die *cis*-Form des einen und das *trans*-Isomere des anderen Struktur-Typus nebeneinander.

Die durch Reduktion nach Clemmensen aus den Ketosäuren (XII A und XII B) hervorgehenden Säuren (XIV A und XIV B) müssen jeweils dem gleichen Konfigurations-Typus angehören wie die Ketosäuren selbst, da bei dem Vorgang Asymmetriezentren nicht in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die von uns getroffene Zuordnung zur „*cis*"- oder zur „*trans*"-Konfiguration beruht — wie im vorangehenden Fall der Hydrinden-Reihe — auf dem Ergebnis von Umlagerungsversuchen.

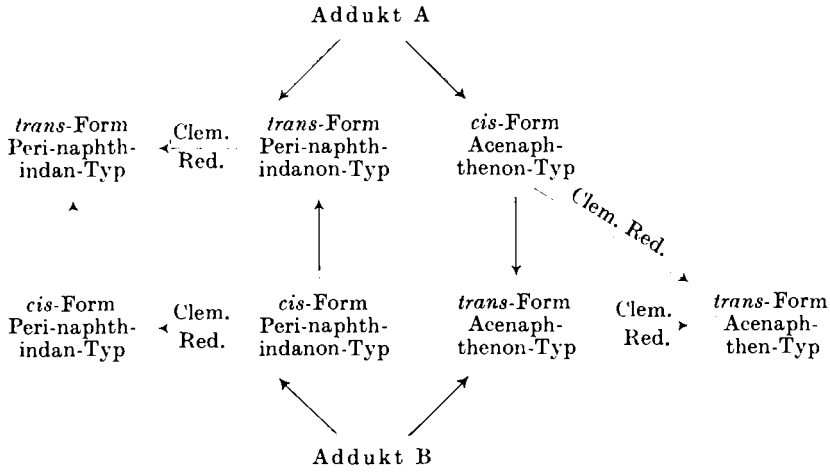
---

[10]) Am. Soc. **63**, 204 (1941).

[11]) L. C. Craig, W. A. Jacobs und G. J. Lavin, J. Biol. Ch. **139**, 277 (1941).

[12]) In untergeordneter Menge ließ sich bei Temperaturen über 300° etwas von dem von E. Clar (Aromatische Kohlenwasserstoffe, 1. Aufl., S. 249, Verlag Springer, Berlin) zuerst beschriebenen Peropyren (XIX) isolieren.

[13]) C. Naegeli und G. Stefanovitsch, Helv. **XI**, 609 (1928), J. Nelles, B. **65**, 1345 (1932).



Es läßt sich — wie unser Schema zeigt — in der Acenaphthylessigsäure-Reihe die vom Addukt A abgeleitete Ketosäure (XI A) vollständig in das aus Addukt B hervorgegangene Isomere umlagern. In der Reihe des Peri-naphthindans liegen die Umlagerungsrichtungen umgekehrt.

Die nachfolgende Zusammenstellung der Konfigurationsformeln läßt erkennen, daß die im Experiment aufgefundenen sterischen Beziehungen von den Modellen gefordert werden, wenn wir den Addukten A und B die Konfiguration IX A bzw. IX B zuerteilen.

Das Schema bedarf noch einer Erläuterung nach der quantitativen Seite hin.

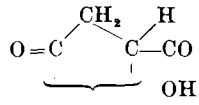
1. Die beiden Formen A und B treten im Addukt in einem Mengenverhältnis 1:2 auf. Da sie sich unter den erforderlichen Arbeitsbedingungen ineinander umlagern, ist ein Schluß auf den sterischen Verlauf der Addition unzulässig.

2. Der Ringschluß nach Friedel-Crafts führt in der Reihe A überwiegend zum Peri-naphthindan-Typ. Die Bildung der Acenaphthen-Verbindung tritt dahinter stark zurück. Das Mengenverhältnis beträgt etwa 9:1. In der Reihe B entstehen beide Struktur-Typen (XI B und XII B) in annähernd gleicher Menge.

3. Die *cis*-Form (XI A) der Acenaphthyl-Reihe erweist sich als besonders umlagerungsfreudig. Es überrascht daher nicht, wenn sie schon bei ihrer Entstehung aus dem Addukt IX A nach Friedel-Crafts stets von ihrer *trans*-Form begleitet ist und daß darüber hinaus ihre Reduktion nach Clemmensen unter totaler Umlagerung vor sich geht und quantitativ zur *trans*-Form der 3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-essigsäure-(2) (XIII B) führt.

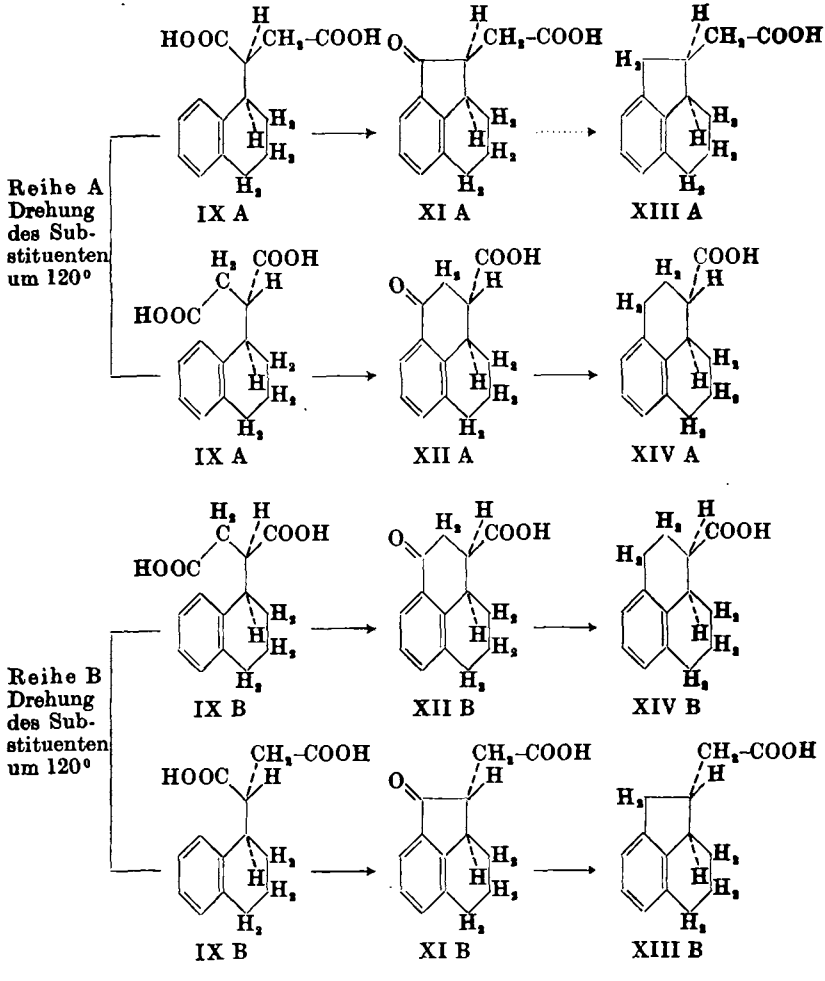
Der Unterschied in der Stabilität der *cis*-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2) (XI A) und der *cis*-Tetrahydro-peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XII B) ist verständlich, da im ersten Fall die Gruppierung

im zweiten die Anordnung



vorliegt. Dort erfolgt die zur sterischen Isomerisation führende intermediäre Enolisation an einer Keto-gruppe, hier jedoch an einer Carboxyl-gruppe.

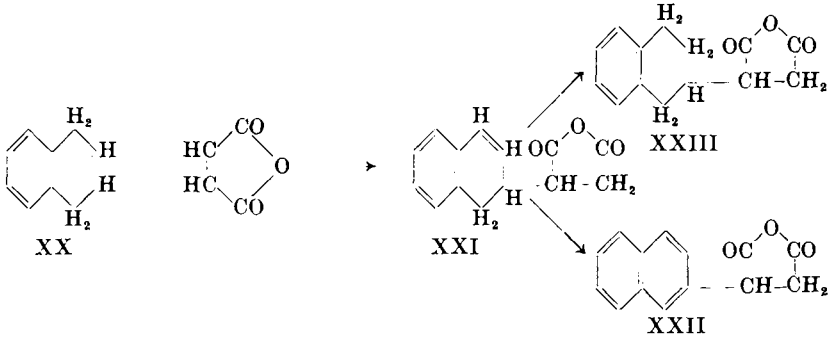
4. Den Grund für das unter 2. dargelegte quantitativ verschiedene Verhalten der Reihen A und B sehen wir darin, daß beim Ringschluß nach Friedel und Crafts sterisch die Entstehung von *trans*-Formen (vor *cis*-) und strukturell von Peri-naphthinden (vor Acenaphthyl)-formen begünstigt sind, zwei Einflüsse, die sich beim Addukt IX A gleichsinnig auswirken, während sie beim Addukt IX B einander entgegenwirken.



III. 1,2- und 1,4-Dihydro-naphthalin und Maleinsäure-anhydrid

Das Studium der Addition von Maleinsäure-anhydrid und anderen „Philodienen" an die partiell hydrierten Naphthaline wurde im hiesigen Institut bereits vor längeren Jahren[7]) begonnen und erfuhr durch die Zeitverhältnisse eine zeitweilige Unterbrechung. Bald nach der Inangriffnahme der Untersuchung stand fest, daß das 1,4-Dihydro-naphthalin (XX) Maleinsäure-anhydrid sehr viel leichter addiert als die isomere 1,2-Dihydro-verbindung (XXIV).

Das Addukt XXI gibt bei der Dehydrierung mit Brom die β-Naphthyl-bernsteinsäure (XXII)[14]) und bei der katalytischen Hydrierung die β-Tetralyl-bernsteinsäure (XXIII)[15]), die mit den analogen Addukten von Maleinsäure-anhydrid an Tetralin strukturisomer ist.



Weitere Einzelheiten dieser Addition sollen erst bei späterer Gelegenheit erörtert werden. Es steht jedoch bereits fest, daß sich das 1,4-Dihydro-naphthalin (XX) wie ein einfaches Olefin verhält und die Anlagerung eine „indirekte substituierende Addition" vorstellt. Die damit verbundene Wanderung der Doppelbindung wird in diesem Falle begünstigt durch die Herausbildung eines konjugierten Systems von Olefinbindung und Benzolkern. Der Vorgang verläuft daher schon bei relativ niedrigen Temperaturen glatt.

Anders verhält sich das 1,2-Dihydro-naphthalin (XXIV), wo die Addition von Maleinsäure-anhydrid nur durch Bedingungen erzwungen werden kann, wie wir sie auch bei den Additionen an Hydrinden und an Tetralin zu verwenden genötigt waren.

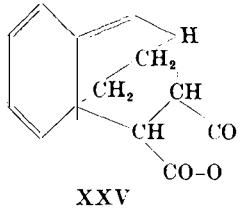
Das Additionsprodukt besteht auch hier aus zwei Diastereomeren, die im Verhältnis 1:2 auftreten. Sie gehen bei der katalytischen

[14]) Die Darstellung des Vergleichspräparates siehe bei K. Alder und A. Schmitz, A. **565**, 117 (1949).

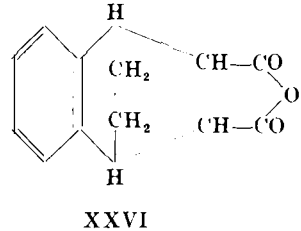
[15]) H. Wollweber, Diplomarbeit Köln 1951.

Hydrierung unter Aufnahme der für eine Doppelbindung benötigten Menge Wasserstoff in die beiden diastereomeren α-Tetralyl-bernsteinsäuren (IX A und IX B) über, von denen im vorangehenden Absatz II eingehend die Rede war. Ihre Dehydrierung führt zum α-Naphthyl-bernsteinsäure-anhydrid (X).

Durch diese Beobachtungen sind zunächst für die Interpretation des Additionsvorganges zwei Möglichkeiten ausgeschlossen, an die aus Analogiegründen a priori zu denken war. Das 1,2-Dihydronaphthalin (XXIV) reagiert weder als Styrol- noch als Inden-Typus. Im ersten Falle wäre das Addukt XXV, im zweiten das Addukt XXVI zu erwarten.

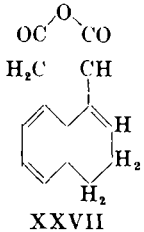


XXV

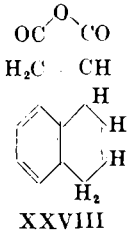


XXVI

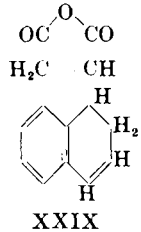
In beiden Fällen hätten wir es mit reinen Dien-Synthesen zu tun, während schon die oben mitgeteilten ersten Beobachtungen unzweifelhaft darauf hinwiesen, daß die Addition von Maleinsäureanhydrid an 1,2-Dihydro-naphthalin (XXIV) nach dem Prinzip der substituierenden Addition verläuft und in α-Stellung zum Phenylkern vor sich geht. Dabei bleiben drei Möglichkeiten offen, je nachdem ob wir es mit einer substituierenden Addition an der Doppelbindung (XXVII), einer direkten (XXIX) oder einer indirekten (XXVIII) substituierenden Addition zu tun haben. Die drei zu erwartenden Addukte unterscheiden sich allein durch die Lage der Doppelbindung.



XXVII



XXVIII

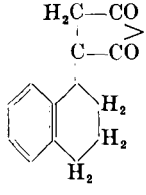


XXIX

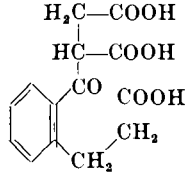
Von diesen drei Möglichkeiten konnten wir die erste dadurch ausschließen, daß wir eine in der Literatur[16]) bereits beschriebene Säure

[16]) W. S. Johnson, H. C. E. Johnson und J. W. Petersen, Am. Soc. **67**, 1360 (1945).

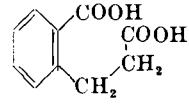
dieser Struktur auf einem neuen Wege – durch eine Reformatzkysche Synthese aus α-Tetralon und Brom-bernsteinsäureester – synthetisierten. Daß in dieser so erhaltenen Säure die Doppelbindung endocyclisch in Δ^1-Stellung und nicht, was nach dem Gang der Synthese auch denkbar wäre, semicyclisch (XXX) gelagert ist, davon haben wir uns durch den Abbau des Vergleichspräparates mit Ozon eigens überzeugt. Dabei tritt α-Tetralon[17]) nicht als Spaltstück auf. Die durch Nachoxydation schließlich erhaltene Hydrozimtsäure-o-carbonsäure (XXXII) bildet sich offenbar über die aus der Säure (XXVII) zu erwartenden Ketosäure (XXXI).



XXX



XXXI



XXXII

Unsere Säuren A und B aus 1,2-Dihydro-naphthalin und Maleinsäure-anhydrid erwiesen sich als verschieden von der synthetisch bereiteten Säure der Δ^1-Reihe.

Zu dem gleichen Schluß führten Abbauversuche. Es gelang, aus unserem Addukt mit Hilfe des Ozonabbaus eine Tetra-carbonsäure in Form ihres Hydrazides zu isolieren, die noch alle C-Atome enthält, ein Ergebnis, das mit den Formeln XXVIII und XXIX im Einklang steht, das aber unvereinbar ist mit dem Strukturausdruck XXVII.

Im Folgenden beschreiben wir eine Reihe von Beobachtungen, die für eine weitere Behandlung der vorliegenden Frage zweifellos von Nutzen sein werden, die aber unseres Erachtens ohne Zusatzannahmen eine sichere Entscheidung der verbleibenden Alternative Δ^2-(XXVIII) oder Δ^3-(XXIX)-Lage der Doppelbindung noch nicht zulassen.

So führt zunächst die Einwirkung von HOBr auf die beiden Isomeren unseres Adduktes in glatter Reaktion zu zwei Bromlactonen[18]), die bei dem Versuch mit Kalium-cyanid das Br durch CN zu substituieren, eine Dehydrierung zur α-Naphthyl-bernsteinsäure (X) erleiden.

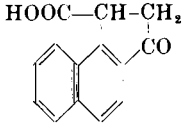
[17]) Vgl. hierzu O. Wallach, A. **347**, 316 (1906); A. **359**, 287 (1908).

[18]) Die Umsetzung des Esters der Säure B mit Br_2 in Chloroform führt ebenfalls zu einem Brom-lacton.

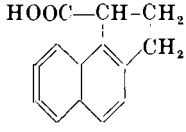
Besonders bemerkenswert erscheint nach den Erfahrungen bei den Addukten des Tetralins der Verlauf der Reaktion von Friedel-Crafts. Erfolgt dort der Ringschluß zum cyclischen Keton nach der *peri*-Stellung unter Bildung von Derivaten des Acenaphthyl- und Peri-naphthindan-systems, so vollzieht sich hier die Cyclisierung nach dem zur Bernsteinsäure ortho-ständigen C-Atom. Der Vorgang ist von einer Dehydrierung[19]) begleitet und führt zu einer 4,5-Benzo-indanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXIII).

Die Konstitution der Ketosäure (XXXIII) folgt aus ihrer Überführung in die 4,5-Benzo-indan-carbonsäure-(3) (XXXIV) nach Clemmensen und deren Decarboxylierung zu dem bereits von O. Kruber[20]) beschriebenen 4,5-Benzo-indan (XXXV).

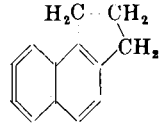
Da die Cyclisierung nach Friedel und Crafts unter gleichzeitiger Dehydrierung vor sich geht, überrascht es nicht, daß beide Formen A und B unseres Adduktes aus 1,2-Dihydro-naphthalin (XXIV) zur gleichen Ketosäure (XXXIII) führen.



XXXIII



XXXIV



XXXV

IV. Naphthalin und Maleinsäure-anhydrid

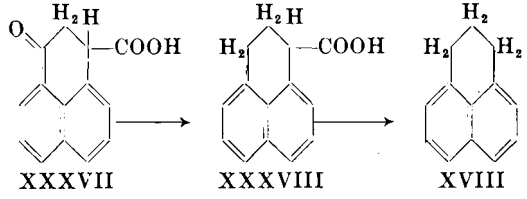
Der Nachweis, daß die Reaktion nach Friedel-Crafts bei den beiden Addukten aus 1,2-Dihydro-naphthalin und Maleinsäureanhydrid in die Benzo-indan-Reihe führt, legt zugleich den Verlauf der Einwirkung von Maleinsäure-anhydrid auf Naphthalin (XXXVI) in der Na-Al-chlorid-schmelze in einem wesentlichen Punkte fest. Wie H. Greune[21]) vor einer Reihe von Jahren gezeigt hat, entsteht dabei eine Keto-carbonsäure, für deren Konstitution bislang eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten einer 4,5-Benzo-indanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXIII) und einer Peri-naphth-indanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXVII) nicht getroffen worden ist. Da uns jetzt beide Säuren zur Verfügung stehen, konnten wir uns davon überzeugen, daß das Präparat von H. Greune mit XXXIII identisch ist.

[19]) Über Dehydrierungen bei Kondensationen mit $AlCl_3$ siehe u. a. C. D. Nenitzescu, A. **491**, 189 (1931); A. **510**, 269 (1934); B. **65**, 807, 1449 (1932); B. **66**, 969 (1933).

[20]) B. **65**, 1388 (1932).

[21]) D.R.P. 554879, Frdl. **19**, 2175 (1934).

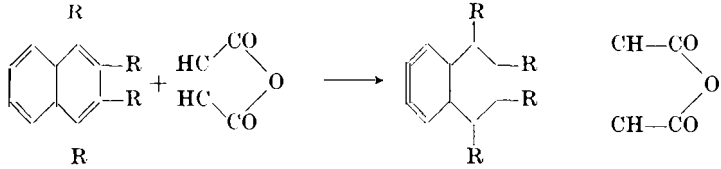
Dagegen erhielten wir die isomere Säure (XXXVII) gleichfalls aus Naphthalin, als wir das Anhydrid der α-Naphthyl-bernsteinsäure (X) der Kondensation nach der Methode von Friedel-Crafts unterwarfen, und zwar sowohl in der Na-Al-chloridschmelze als auch in Nitrobenzol-lösung.



XXXVII XXXVIII XVIII

Die Reduktion dieser Ketosäure (XXXVII) nach Clemmensen führte zur 1-Peri-naphthindan-carbonsäure (XXXVIII), deren Struktur durch Decarboxylierung zum Peri-naphthindan (XVIII) sichergestellt ist. Wir begnügen uns heute damit, die bemerkenswerte Tatsache festzuhalten, daß man zu strukturverschiedenen Ketosäuren gelangt, je nachdem ob man das System Naphthalin und Maleinsäureanhydrid direkt dem Einfluß von Na-Al-chlorid aussetzt oder ob man zunächst das Maleinsäure-anhydrid an Naphthalin addiert und erst anschließend der Reaktion nach Friedel-Crafts unterwirft.

Anlagerungen von Maleinsäure-anhydrid an die Ringsysteme des Benzols und des unsubstituierten Naphthalins sind bislang bekanntlich noch nicht beobachtet worden. Erst in neuerer Zeit beschreiben M. C. Kloetzel und Mitarbeiter[22]) die Fähigkeit von höher alkylierten Naphthalinen (XXXIX) zu echten Dien-Synthesen.



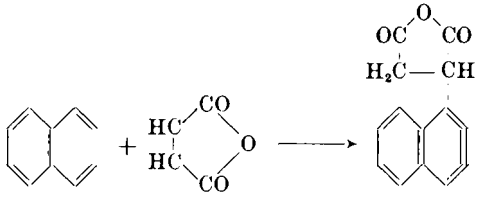
XXXIX (R = $-CH_3$) XXXX

Wir fanden, daß das Naphthalin selbst bei etwa 280° in Gegenwart von etwas Jod Maleinsäure-anhydrid nach dem Schema einer „substituierenden Addition an der Doppelbindung" (bzw. dem aromatischen Ring) in α-Stellung zu addieren vermag.

Es ist beabsichtigt, diese Beobachtung auf ihre Verallgemeinerungsfähigkeit hin zu untersuchen.

[22]) M. C. Kloetzel, R. P. Dayton und H. L. Herzog, Am. Soc. **72**, 273 (1950).

Die in dieser Arbeit niedergelegten Erfahrungen über intramolekular verlaufende Kondensationen nach Friedel und Crafts sind nicht die einzigen ihrer Art. Auch Studien über Addukte von



X

Maleinsäure-anhydrid an Styrol und seine Homologen, sowie an Aryl-butadiene haben Beiträge zur Kenntnis gerade dieser Vorgänge geliefert. Sie sollen bei späterer Gelegenheit in anderem Zusammenhang mitgeteilt werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser Untersuchung zu großem Danke verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

I. Hydrinden und Maleinsäure-anhydrid

1. *Die α-Hydrindyl-bernsteinsäuren A und B*

Darstellung von Hydrinden. Man füllt 300 g Inden in einen Rührautoklaven, versetzt mit 30 g Raney-Nickel und preßt dem Ansatz etwa 100 atü Wasserstoff auf. Es wird eine Stunde unter ständiger Ergänzung des verbrauchten Wasserstoffes bei Raumtemperatur gerührt, bis der Druck für eine weitere Stunde konstant bleibt. Nach dem Öffnen des Autoklaven filtriert man vom Katalysator ab, schüttelt das Rohprodukt zur Entfernung des nicht umgesetzten Indens 3 Mal mit je 50 ccm conc. Schwefelsäure durch, wäscht es mit Wasser und trocknet es über $CaCl_2$. Die Destillation über eine 70 cm Füllkörperkolonne führt zu einem Produkt, das bei 70°/20 mm siedet und den Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}5386$[23]) zeigt. Die Ausbeute beträgt über 90%.

Addition an Maleinsäure-anhydrid[5]). 50 g Maleinsäure-anhydrid werden mit 0,1 g Jod in 120 g Hydrinden unter Erwärmen gelöst und in einem Autoklaven 6 Stunden auf 250—260° erhitzt. Der Druck steigt bis zu 10 atü und beträgt nach dem Abkühlen noch 3 atü. Das Reaktionsprodukt wird i. V. destilliert. Nach einem Vorlauf von etwa 70 g unverändertem Hydrinden und 10 g Bernsteinsäure-anhydrid erhält man bei 125—130°/0,01 mm 55 g eines dicken gelben Öls, während im Kolben 35,6 g undestillierbarer Rückstand verbleiben. Das Destillat wird mit einem geringen Überschuß von Natronlauge gespalten und durch Ausäthern von neutralen Bestandteilen befreit. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man ein Öl, das beim Anreiben durchkristallisiert.

[23]) W. Borsche und M. Pommer, B. **54**, 102 (1921).

Die so gewonnene Kristallmasse wird in einer Reibschale 2 Mal mit je 100 ccm Äther verrieben und abgesaugt. Auf dem Filter verbleibt ein Rückstand von etwa 28 g, der roh bei 198—200° schmilzt. Beim Umkristallisieren aus 50-proc. Essigsäure erhält man die α-Hydrindyl-bernsteinsäure-B (II B) in Form von derben, farblosen Prismen vom Schmp. 200—201°, die sowohl in siedendem Wasser als auch in Essigester sehr schwer löslich sind.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234)	Ber.	C 66,6	H 6,0
	Gef.	» 66,4, 66,3	» 5,8, 6,0

Die Ausbeute an Säure-B beträgt etwa 30 g.

Beim Einengen des ätherischen Filtrats gewinnt man eine zweite Säure, die in Essigester, Acetonitril und Eisessig sehr leicht löslich ist. Diese α-Hydrindyl-bernsteinsäure-A (II A) bildet nach dem Umlösen aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 143—144° (u. Zers.).

$C_{13}H_{14}O_4$ (234)	Ber.	C 66,6	H 6,0
	Gef.	» 66,6, 66,7	» 6,1, 6,0

Die Ausbeute an Säure-A beträgt etwa 25 g.

Anhydrisierung. 20 g Säure-B (II B) vom Schmp. 200—201° werden in einem Kolben mit 100 ccm Acetyl-chlorid übergossen und bei Raumtemperatur sich selbst überlassen, bis sich die Säure gelöst hat. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetylchlorids bleibt im Kolben ein öliger Rückstand, der beim Anreiben mit Benzol durchkristallisiert. Aus Benzol-Petroläther (1:1) kristallisiert das Anhydrid-B in derben Nadeln vom Schmp. 70°.

$C_{13}H_{12}O_3$ (216)	Ber.	C 72,2	H 5,6
	Gef.	» 72,3, 72,5	» 5,7, 5,7

Das nach dem gleichen Verfahren hergestellte Anhydrid der Säure-A (II A) zeigt keine Neigung zur Kristallisation.

Umlagerungen der Ester-A und -B mit Na-methylat. 3 g der α-Hydrindyl-bernsteinsäure-B (II B) vom Schmp. 200—201° werden mit Diazomethan in ätherischer Lösung verestert und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels mit der 5-fachen Menge 10-proc. Na-methylat-lösung 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Durch Zusatz von Wasser wird das Methylat zersetzt und die alkalische Lösung nach dem Abdestillieren des Methanols mit conc. Salzsäure angesäuert. Beim Aufarbeiten der ausgefällten Säuren nach dem oben angegebenen Verfahren werden etwa 1,6 g Säure-B (II B) und 1,4 g Säure-A (II A) gewonnen.

3,0 g α-Hydrindyl-bernsteinsäure-A (II A) vom Schmp. 143—144° werden wie oben verestert und mit Na-methylat-lösung unter Rückfluß gekocht. Man erhält auch hier die Säure-A und -B etwa im Verhältnis 1:1.

Thermische Umlagerung. 3,5 g α-Hydrindyl-bernsteinsäure-B (II B) vom Schmp. 201° werden in einem Reagenzglas auf 250° erhitzt. Nach 2 Stunden wird das dunkelbraune Reaktionsprodukt abgekühlt, in Aceton gelöst, und durch kurzes Aufkochen mit Wasser in die freien Säuren überführt. Nach Zusatz von Aktivkohle wird die Lösung filtriert und das Wasser-Aceton-Gemisch abdestilliert. Den trocknen Rückstand feuchtet man 2 Mal mit je 10 ccm Äther an und saugt ihn ab. Auf dem Filter verbleiben etwa 1,6 g Säure-B (II B) vom Schmp. 201°. Aus der ätherischen Lösung gewinnt man beim Einengen 1,4 g Säure-A (II A) vom Schmp. 143°.

3,5 g α-Hydrindyl-bernsteinsäure-A (II A) vom Schmp. 144° werden genau wie oben beschrieben in einem Reagenzglas 2 Stunden auf 250° erhitzt. Auch hierbei werden die Säuren-A und -B im Verhältnis 1:1 erhalten.

2. *cis- und trans-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(5)-carbonsäuren-(3)* (IV)

cis-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(5)-carbonsäure-(3) (IV B). 12 g Anhydrid-B (II B) vom Schmp. 70° werden in 50 ccm Nitrobenzol gelöst und unter Turbinieren in ein Gemisch von 13 g $AlCl_3$ in 100 ccm Nitrobenzol in kleinen Portionen eingetragen. Die Reaktion verläuft unter schwacher Selbsterwärmung und Braunfärbung. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsprodukt durch Eingießen in 200 g Eis und 200 g conc. Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung mit verd. Salzsäure und mit Wasser schüttelt man sie 2 Mal mit je 200 ccm gesättigter Na-bicarbonat-lösung aus. Die schwach alkalische wäßrige Phase wird filtriert und mit conc. Salzsäure angesäuert. Dabei fällt ein Kristallbrei aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Aus Essigester kristallisiert die Ketocarbonsäure (IV B) in farblosen, derben Nadeln vom Schmp. 212°.

$C_{13}H_{12}O_3$ (216)	Ber. C 72,2	H 5,6
	Gef. » 72,4, 72,3	» 5,7, 5,7

Die Ausbeute beträgt etwa 11 g.

trans-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(5)-carbonsäure-(3) (IV A):

12 g öliges Anhydrid der Säure-A (II A) werden wie oben mit 13 g $AlCl_3$ in Nitrobenzol umgesetzt und weiter verarbeitet. Die Ausbeute beträgt auch hier etwa 11 g. Die Ketosäure (IV A) kristallisiert aus Essigester in farblosen Blöckchen, die bei 187° (u. Zers.) schmelzen.

$C_{13}H_{12}O_3$ (216)	Ber. C 72,2	H 5,6
	Gef. » 71,9, 71,9	» 5,5, 5,5

Das Gemisch beider Ketosäuren (IV A) und (IV B) beginnt bei 165° zu schmelzen.

3. *Reduktion der cis- und trans-Ketosäuren nach Clemmensen*

cis-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäure-(3) (V B):

10 g *cis*-Säure (IV B) werden nach der von E. L. Martin[24]) modifizierten Clemmensen-Methode durch 12-stündiges Kochen mit 150 ccm Salzsäure über 20 g amalgamierter Zinkfolie reduziert. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt 3 Mal mit Benzol-Äther (1:1) ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte mit verd. Salzsäure und mit Wasser gewaschen. Durch Schütteln mit gesättigter Bicarbonatlösung wird die organische Säure dem Benzol-Äther-Gemisch entzogen. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und getrocknet wird. Aus Essigester-Petroläther (2:1) kristallisiert die Säure (V B) in farblosen Rhomboedern, die bei 165° schmelzen.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202)	Ber. C 77,2	H 7,0
	Gef. » 76,9, 77,0	» 6,9, 6,8

Die Ausbeute beträgt etwa 8 g.

Methylester. 7 g Säure werden in wenig Äther gelöst und mit einem Überschuß ätherischer Diazomethan-lösung versetzt. Der Methylester bildet nach dem Umlösen aus Methanol derbe Nadeln vom Schmp. 63—64°.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber. C 77,8	H 7,5
	Gef. » 77,9, 77,6	» 7,4, 7,4

[24]) Am. Soc. **58**, 1438 (1936).

trans-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäure-(3) (V A)

10 g der Säure (IV A) vom Schmp. 187° werden wie oben beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Farblose Spieße vom Schmp. 182° (aus Essigester).

$C_{13}H_{14}O_2$ (202)	Ber.	C 77,2	H 7,0
	Gef.	» 77,2, 77,4	» 7,0, 7,0

Ein Gemisch von V A und V B zeigt eine starke Schmp.-Erniedrigung.

Der Methylester dieser Säure ist ölig und zeigt auch bei tieferen Temperaturen keine Neigung zur Kristallisation.

Umlagerung. 2,5 g *cis*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäure-(3)-methylester (entspr. V B) vom Schmp. 64° werden durch 6-stündiges Kochen mit Na-methylat-lösung einer sterischen Umlagerung unterworfen. Nach dem in üblicher Weise vorgenommenen Aufarbeiten erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute die *trans*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäure-(3) (V A) vom Schmp. 182° (vgl. oben).

Wird der Ester der *trans*-Säure (V A) denselben Bedingungen ausgesetzt, so erhält man erwartungsgemäß die Säure vom Schmp. 182° unverändert wieder zurück.

4. *Dehydrierung mit Palladium-Tierkohle*

Herstellung des Katalysators. 7 g Aktivkohle, die vorher durch Auskochen mit verd. Salpetersäure (1:2) und anschließendem Waschen mit viel Wasser gereinigt und i. V. bei 100° getrocknet wurden, versetzt man mit einer Lösung von 2,5 g $PdCl_2$ in 30 ccm 2 n-HCl. Nach Zusatz von 23 ccm Formalin neutralisiert man unter Eiskühlung mit 15 ccm 50-proc. K-hydroxydlösung, wobei die Temperatur nicht über 10° steigen darf. Anschließend wird noch ½ Stunde auf 60° erwärmt, nach dem Abkühlen scharf abgesaugt und mit etwa 1 Liter Wasser gewaschen. Man schlämmt die Kohle darauf in verd. Essigsäure auf, saugt sie nochmals ab, wäscht sie mit viel Wasser, anschließend mit wenig Methanol und schließlich mit reinem Äther. Das ätherfeuchte Produkt wird schnell in einen Exsiccator gebracht und evakuiert, denn das feuchte Produkt neigt zum Verglimmen. Vor dem Öffnen wird der Exsiccator mit Stickstoff gefüllt.

Acenaphthen (VII). 7,1 g (1/3 Mol) des öligen Esters der *trans*-Säure (V A) werden mit 1,3 g Pd-Tierkohle versetzt und nach dem Verdrängen der Luft durch Stickstoff im Salzbad erhitzt. Oberhalb 270° setzt eine lebhafte Gasentwicklung ein, bei deren Nachlassen die Temperatur für kurze Zeit auf 300° gesteigert wird. Nach etwa 2 Stunden hat sich die berechnete Menge von 1600 ccm Gas (bei 20°) entwickelt. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt wiederholt mit Essigester extrahiert, das Lösungsmittel abdestilliert, das Reaktionsprodukt mit einem Überschuß von 10-proc. methyl-alkoholischer Kalilauge verseift und anschließend erschöpfend ausgeäthert. Die stark fluoreszierende Ätherlösung wird nach dem Reinigen mit Aktivkohle eingeengt. Als Rückstand bleiben 0,9 g eines Kohlenwasserstoffs zurück, der aus Methanol umkristallisiert, bei 93—94° schmilzt. Nach Schmp. und Analyse handelt es sich um Acenaphthen (VII)[25].

$C_{12}H_{10}$ (154)	Ber.	C 93,5	H 6,5
	Gef.	» 93,2	» 6,5

Pikrat[25]. Die methyl-alkoholische Lösung des Kohlenwasserstoffes wird mit einer kalt gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Methanol versetzt und angerieben. Lange orangefarbene Nadeln vom Schmp. 160—161°.

$C_{18}H_{13}O_7N_3$ (383)	Ber.	C 56,4	H 3,4	N 11,0
	Gef.	» 56,6, 56,4	» 3,7, 3,6	» 10,7, 10,7

[25]) A. Behr und W. A. van Dorp, A. **172**, 263 (1884).

3-Acenaphthyl-carbonsäure[3]) (VI). Beim Ansäuern der alkalischen Lösung (s. oben) fällt ein farbloser Niederschlag aus (etwa 5,5 g), der aus Eisessig umkristallisiert, den Schmp. von 255—256° zeigt.

$C_{13}H_{10}O_2$ (198)	Ber.	C 78,8	H 5,1
	Gef.	» 78,6	» 5,0

Der Methylester wird mit Diazomethan dargestellt. Schmp. 80°. Derbe Kristalle aus Methanol.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 79,6	» 5,7

Die Dehydrierung der 3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-carbonsäuren-(3) mit Pd-Tierkohle liefert unter obigen Bedingungen Acenaphthen und 3-Acenaphthyl-carbonsäure in gleichen Mengenverhältnissen.

II. Tetralin und Maleinsäure-anhydrid[7])

1. *ac-α-Tetralyl-bernsteinsäure-A* (IX A) *und -B* (IX B)

Die Addition der Komponenten wurde in Anlehnung an die Angaben von J. Binapfl[4]) durchgeführt.

100 g Maleinsäure-anhydrid und 0,2 g Jod werden in 200 g frisch dest. Tetralin in der Wärme gelöst und in einem Autoklaven 6 Stunden auf 270—280° erhitzt. Nach dem Abkühlen bleibt ein erheblicher Restdruck bestehen. Beim Öffnen entweicht ein nicht brennbares Gasgemisch. Das dunkelbraune fluoreszierende Reaktionsprodukt, das mit Kristallen durchsetzt ist, wird durch eine mittelporige Glasfritte abgesaugt. Der Filterrückstand (etwa 11 g) erweist sich als Bernsteinsäure-anhydrid. Durch Destillation i. V. wird das Filtrat von überschüssigem Tetralin und nicht umgesetztem Maleinsäure-anhydrid befreit, wobei gegen Ende noch 4 g Bernsteinsäure-anhydrid überdestillieren. Der gesamte Rückstand von etwa 150 g wird darauf der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Zwischen 125 und 130°/0,01 mm destillieren 65 g eines hellen zähflüssigen Öls über, während etwa 70 g undestillierbarer Rückstand im Kolben zurückbleiben.

ac-α-Tetralyl-bernsteinsäure-A (IX A). Das oben beschriebene Destillat wird auf dem Wasserbad erwärmt und unter Rühren mit 300 ccm gesättigter Sodalösung versetzt, wobei ein festes Na-salz ausfällt, das man in 500 ccm Wasser aufnimmt und im Scheidetrichter mit einem geringen Überschuß von conc. Salzsäure versetzt. Die zunächst ölig anfallende Säure wird ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Äthers i. V. mit Acetonitril angerieben.

Die so erhaltene *Säure-A* (IX A) bildet nach dem Umkristallisieren aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 163° und erweist sich gegen eine sodaalkalische Permanganatlösung als gesättigt.

$C_{14}H_{16}O_4$ (248)	Ber.	C 67,7	H 6,5
	Gef.	» 67,7, 67,7	» 6,4, 6,5

Der zugehörige Dimethylester bildet ein farbloses Öl vom Sdp. 98 bis 99°/0,005 mm.

Dihydrazid. 3 g des öligen Esters der Säure-A IX A werden in 30 ccm Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 10 ccm Hydrazin-hydrat versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt ein flockiger Niederschlag auszufallen, der nach 24 Stunden abgesaugt und aus Methanol-Wasser umkristallisiert wird. Schmp. 186—187° u. Zers.

$C_{14}H_{20}O_2N_4$ (276)	Ber.	C 60,9	H 7,2	N 20,3
	Gef.	» 60,9, 61,0	» 7,0, 7,0	» 20,1, 20,2

ac-α-Tetralyl-bernsteinsäure-B (IX B). Beim Ansäuern des soda-alkalischen Filtrats (s. oben) fällt eine zunächst ölige Säure an, die beim Anreiben mit Acetonitril durchkristallisiert. Aus Benzol scheidet sich die Säure in farblosen Blöckchen ab, die $^2/_3$ Mol Kristallbenzol enthalten und bei 159° schmelzen. Gegen eine soda-alkalische Permanganatlösung erweist sich die Substanz ebenfalls als gesättigt und zeigt im Gemisch mit der Säure-A IX A eine starke Schmp.-Depression.

$C_{14}H_{16}O_4 \cdot {}^2/_3\, C_6H_6$ (300)	Ber.	C 72,0	H 6,7
	Gef.	» 72,0, 72,0	» 6,7, 6,7

Bei jedem der wiederholt durchgearbeiteten Ansätze verhielten sich die Mengen von Säure-A zu Säure-B wie 1:2.

Der Dimethylester-B siedet bei 88—89°/0,005 mm und erstarrt beim Anreiben mit Methanol in der Kältemischung vollständig. Er bildet derbe Nadeln, die bei 49—50° schmelzen.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276)	Ber.	C 69,5	H 7,3
	Gef.	» 69,4, 69,4	» 7,2, 7,2

Dihydrazid-B. 3 g des eben beschriebenen Esters-B werden wie oben in 30 ccm Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Hydrazinhydrat zur Reaktion gebracht. Das dabei entstehende Dihydrazid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 188—189° u. Zers.

$C_{14}H_{20}O_2N_4$ (276)	Ber.	C 60,9	H 7,2	N 20,3
	Gef.	» 61,0, 61,1	» 7,3, 7,2	» 20,5, 20,4

Das Gemisch der beiden Dihydrazide-A und -B zeigt eine starke Schmps.-depression.

Werden die Dihydrazide nicht in der Kälte, sondern durch Kochen der methylalkoholischen Esterlösungen mit Hydrazinhydrat hergestellt, so erhält man ein Gemisch der beiden Dihydrazide.

Umlagerung der Ester mit Na-methylat. 5,5 g des öligen Esters der Säure-A (IX A) werden mit 40 g 10-proc. Na-methylat-lösung 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 20 ccm Wasser wird der Ester verseift und das Methanol abdestilliert. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man ein öliges Säuregemisch, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird die Trennung der Säuren mit gesättigter Sodalösung (vgl. hierzu S. 200) durchgeführt. Aus dem festen Na-salz werden 1,2 g Säure-A (IX A) vom Schmp. 163° gewonnen, während aus dem sodaalkalischen Filtrat 3,5 g Säure-B (IX B) vom Schmp. 159° isoliert werden.

Werden 5,5 g Ester-B wie oben 6 Stunden mit Na-methylat-lösung erhitzt, so erhält man bei der üblichen Aufarbeitung ein Gemisch der Säuren-A und -B gleicher Zusammensetzung.

Thermische Umlagerung der ac-α-Tetralyl-bernsteinsäuren. 5 g Säure-A (IX A) werden im Reagenzglas 2 Stunden auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt, wie schon mehrfach beschrieben (s. S. 200), mit gesättigter Sodalösung behandelt. Aus dem festen Na-salz lassen sich 1,5 g Säure-A (IX A) vom Schmp. 163° wiedergewinnen, während nach dem Ansäuern der Sodalösung und wiederholtem Behandeln des Ätherextraktes mit Aktivkohle 2,8 g Säure-B (IX B) anfallen.

Bei der gleichen Behandlung der Säure-B (IX B) findet man die Säuren-A und -B ebenfalls im Verhältnis 1:2.

α-Naphthyl-bernsteinsäure (X). 5 g ac-α-Tetralyl-bernsteinsäure-A (IX A) werden durch Kochen mit 50 ccm Acetylchlorid anhydrisiert. Nach dem Abdestillieren des Acetylchlorids wird der ölige Rückstand mit 1,3 g Schwefelpulver

versetzt und im Ölbad zunächst 30 Minuten auf 220° erhitzt, wobei eine lebhafte H_2S-Entwicklung eintritt, bei deren Nachlassen man die Temperatur für weitere 15 Minuten auf 250° steigert. Der Ansatz wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Bei 80—90°/12 mm geht ein Vorlauf von 1 g über, der aus Naphthalin und Maleinsäure-anhydrid besteht. Bei weiterer Temperatur-steigerung destillieren bei 225—230°/12 mm 1,5 g eines zähflüssigen Öles über, das in Sodalösung aufgenommen wird. Zur Entfernung von mitgerissenem Schwefel wird die sodaalkalische Lösung auf dem siedenden Wasserbad mit etwas Perhydrol versetzt. Nach der Entfernung von neutralen Bestandteilen durch Ausäthern säuert man die alkalische Lösung an. Die α-Naphthyl-bernsteinsäure (X) bildet nach dem Umlösen aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 217—218°. Mit einem Präparat anderer Herkunft[9]) gemischt, tritt keine Depression ein.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244)	Ber.	C 68,8	H 5,0
	Gef.	» 69,0, 69,1	» 5,0, 5,0

2. *Überführung der Anhydride-A und -B in die cis- und trans-Keto-carbonsäuren nach Friedel-Crafts*

13 g ac-α-Tetralyl-bernsteinsäure-A (IX A) werden wie in der Hydrinden-reihe beschrieben (s. S. 197) mit Acetylchlorid anhydrisiert und mit 14 g $AlCl_3$ in Nitrobenzol bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bereits beschrieben. Das Rohprodukt (etwa 11 g) wird in der Reibschale 3 Mal mit je 50 ccm Benzol gut verrieben und abgesaugt. Den Filterrückstand (etwa 9 g) kristallisiert man aus viel Essigester um und erhält auf diese Weise die *trans*-4,5,6,12-Tetrahydro-perinaphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XII A) in Form von kleinen Quadern; Schmp. 202°.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230)	Ber.	C 73,1	H 6,1
	Gef.	» 73,4, 73,4	» 6,0, 6,0

Das benzolische Filtrat wird mit Aktivkohle behandelt und auf etwa 15 ccm eingeengt. Nach längerem Stehen scheiden sich klare Blöckchen ab, von denen man absaugt. Dieses Kristallisat erweist sich als ein Gemisch zweier kristallbenzol-haltiger Verbindungen, von denen die eine sehr viel rascher verwittert als die andere. Sie läßt sich durch mechanische Auslese abtrennen und schmilzt bei 127°[26]). Beim Einengen der Benzol-Mutterlauge fallen weitere kristalline Anteile an, die weniger von der Säure 127° enthalten und mit denen die gleiche Operation zu wiederholen ist.

Die weitgehend von der Säure vom Schmp. 127° befreiten Kristallisate werden wiederholt aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Nach sorgfältigem Entfernen des Kristall-Benzols im Vakuum-Exsiccator schmilzt die *cis*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2) (XI A) bei 110°.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230)	Ber.	C 73,1	H 6,1
	Gef.	» 73,4, 73,3	» 6,2, 6,1

Ein Gemisch der Säuren vom Schmp. 127° und 110° beginnt bereits bei 95° zu schmelzen.

15 g ac-α-Tetralyl-bernsteinsäure-B (IX B) werden wie bereits beschrieben, anhydrisiert und mit 17 g $AlCl_3$ in Nitrobenzol umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach dem oben angegebenen Schema. Beim Ansäuern der Bicarbonat-lösung fällt das Reaktionsprodukt leicht schmierig aus und wird

[26]) Diese Säure tritt hier als Umlagerungsprodukt der leicht veränderlichen Säure vom Schmp. 110° auf. Ihre Beschreibung erfolgt weiter unten, wo sie bei der Umsetzung der Säure-B nach Friedel-Crafts als reguläres Reaktionsprodukt auftritt.

in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels löst man den Rückstand (etwa 13 g) in Benzol. Beim Abkühlen dieser Lösung scheiden sich kleine derbe Nadeln ab, die bei 172° schmelzen und mit der *trans*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XII A) vom Schmp. 202° eine starke Depression zeigen. Es handelt sich hierbei um die *cis*-Form der gleichen Säure (XII B).

$C_{14}H_{14}O_3$ (230) Ber. C 73,1 H 6,1
Gef. » 73,3, 73,2 » 6,3, 6,2

Beim Einengen der Mutterlaugen scheiden sich neben der Säure vom Schmp. 172° (XII B) in wachsender Menge farblose Blöckchen ab, die beim Stehen an der Luft rasch verwittern. Durch mechanisches Auslesen und wiederholtes Umkristallisieren aus Benzol wird diese Säure rein gewonnen. Sie schmilzt bei 127° und ist identisch mit dem Produkt, das weiter oben bei der Umsetzung der Säure-A (IX A) als zweites Nebenprodukt erhalten wurde. Es handelt sich um die *trans*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2) (XI B).

$C_{14}H_{14}O_3$ (230) Ber. C 73,1 H 6,1
Gef. » 72,9, 73,1 » 6,0, 6,1

Die beiden Ketosäuren aus der B-Reihe fallen im Verhältnis 1:1 an.

Thermische Umlagerung der Keto-carbonsäuren. 1 g *cis*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XII B) vom Schmp. 172° wird eine Stunde auf 210° erhitzt, das braune Reaktionsprodukt in Soda-lösung aufgenommen und ausgeäthert. Nach dem Ansäuern der sodaalkalischen Lösung erhält man einen braun gefärbten Niederschlag, der nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril etwa 0,6 g einer Säure vom Schmp. 202° liefert. Er erweist sich durch Schmp. und Mischprobe als identisch mit der *trans*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XII A). Daneben werden etwa 0,1 g unveränderte Ausgangssäure vom Schmp. 172° zurückgewonnen. Der Rest ist ein dunkelbraunes Harz.

Wird die *trans*-Form der Säure (XII A) der gleichen Behandlung unterworfen, so erhält man, abgesehen von einer Verharzung, die Ausgangssäure unverändert wieder zurück.

0,3 g *cis*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2) (XI A) werden wie oben 1 Stunde auf 200° erhitzt. Man löst das dunkelbraune Reaktionsprodukt in Benzol-Petroläther (2:1) und behandelt es mit Aktivkohle. Nach längerem Stehen scheiden sich einige Kristalle ab, die an der Luft verwittern und nach Schmp. und Mischschmp. als *trans*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2) (XI B) vom Schmp. 127° anzusprechen sind.

Die *trans*-Säure (XI B) läßt sich unter den angegebenen Bedingungen nicht umlagern.

3. *Reduktion der Keto-carbonsäuren* XII A, XII B, XI B *und* XI A *nach Clemmensen*

8 g *trans*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XII A) vom Schmp. 202° werden nach Clemmensen[24]) reduziert. Die Aufarbeitung erfolgt nach der Methode, wie sie für das Hydrinden (s. S. 198) angegeben ist. Die angesäuerte Lösung wird ausgeäthert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in wenig Essigester gelöst. Die *trans*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindan-carbonsäure-(3) (XIV A) bildet farblose Blättchen vom Schmp. 145°.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216) Ber. C 77,8 H 7,5
Gef. » 77,7, 77,9 » 7,4, 7,4

Ausbeute etwa 6,5 g.

5 g *cis-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphtindanon-(1)-carbonsäure-(3)* (XII B) vom Schmp. 172° werden auf die gleiche Weise reduziert und aufgearbeitet. Das Produkt ist in Essigester und Benzol sehr leicht löslich und wird daher aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Die *cis*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindan-carbonsäure-(3) (XIV B) bildet feine Kristalle vom Schmp. 141°. Im Gemisch mit der *trans*-Säure (XIV A) vom Schmp. 145° zeigt sie eine starke Erniedrigung.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216) Ber. C 77,8 H 7,5
Gef. » 77,5, 77,5 » 7,4, 7,4

Die Ausbeute beträgt 4,0 g.

5 g *trans-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2)* (XI B) vom Schmp. 127° werden nach dem gleichen Verfahren reduziert. Aus Methanol-Wasser oder Benzol-Petroläther kristallisiert die *trans*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-essigsäure-(2) (XIII B) in farblosen Nadeln vom Schmp. 133—134°.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216) Ber. C 77,8 H 7,5
Gef. » 77,6, 77,5 » 7,3, 7,2

Die Ausbeute beträgt 4 g.

Wird die *cis-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthenon-(1)-essigsäure-(2)* (XI A) vom Schmp. 110° unter denselben Bedingungen reduziert, so erhält man die *trans*-Säure (XIII B) vom Schmp. 133—134°. Ob daneben noch die *cis*-Säure (XIII A) auftritt, konnte wegen der geringen Substanzmenge noch nicht entschieden werden. Die Reduktion verläuft hier unter sterischer Umlagerung.

Umlagerung mit Na-methylat. 1,5 g *cis*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindan-carbonsäure-(3) (XIV B) vom Schmp. 141° werden nach dem Verestern mit Na-methylat umgelagert. Man erhält als alleiniges Reaktionsprodukt eine Säure vom Schmp. 145°. Sie erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit der *trans*-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindan-carbonsäure(-3) (XIV A).

Bei dem Versuch, die *trans*-Säure (XIV A) auf die gleiche Weise umzulagern, erhält man sie unverändert wieder zurück.

1,5 g *trans-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-essigsäure-(2)* (XIII B) vom Schmp. 133—134° werden verestert und mit Na-methylat-lösung gekocht. Man erhält die Ausgangssäure unverändert wieder zurück.

4. *Dehydrierungen mit Pd-Tierkohle*

2 g *trans-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindan-carbonsäure-(3)* (XIV A) vom Schmp. 145° werden mit 0,7 g Pd-Tierkohle versetzt und in einen Kolben gefüllt, der ein Gaseinleitungsrohr enthält und durch ein Ableitungsrohr über einen Blasenzähler und ein Natronasbest-Rohr mit dem Meßzylinder einer pneumatischen Wanne in Verbindung steht. Durch Spülen mit Stickstoff wird der Kolben luftfrei gemacht. Danach sperrt man die Stickstoff-zufuhr ab und erhitzt den Kolben in einem Salzbad. Bei 220—240° setzt eine lebhafte Gasentwicklung ein. Nach einer Stunde steigert man die Temperatur auf 260°, nach einer weiteren Stunde auf 280° und schließlich erhitzt man noch 2 Stunden auf 300°. Nach insgesamt 5 Stunden Reaktionsdauer sind etwa 580 ccm Gas (etwa 80% d. Th.) entwichen. Die Gewichtszunahme des Natronasbest-Rohres beträgt 0,42 g. Der Kolbeninhalt wird mehrmals mit Essigester ausgekocht und scharf abgesaugt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in Sodalösung auf und äthert alkalisch aus. Aus dem Ätherauszug gewinnt man ungefähr 1 g eines Kohlenwasserstoffes, der bei 150°/12 mm siedet und im Kühler erstarrt. Das Peri-naphthindan (XVIII)[11]) kristallisiert nach dem Umlösen aus Methanol in glänzenden farblosen Schuppen und schmilzt bei 65°.

$C_{13}H_{12}$ (168) Ber. C 92,8 H 7,2
Gef. » 92,7, 92,6 » 7,2, 7,2

Pikrat. Zur weiteren Charakterisierung wird der Kohlenwasserstoff in Methanol gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure versetzt. Das Pikrat bildet in Übereinstimmung mit der Literatur[11]) orangefarbene seidige Nadeln vom Schmp. 149—150°.

$C_{19}H_{15}O_7N_3$ (397)	Ber.	C 57,4	H 3,8	N 10,6
	Gef.	» 57,7, 57,5	» 3,9, 3,7	» 10,5

Die Pd-Kohle aus obigem Ansatz wiegt nach der Reaktion 1,1 g, zeigt demnach eine geringe Gewichtszunahme.

Durch wiederholtes Auskochen mit Xylol erhält man eine braun-rote Lösung, aus der sich beim Abkühlen goldgelbe Blättchen abscheiden, die bei etwa 360° schmelzen. Es handelt sich hierbei nach Schmp. und Analyse um das von E. Clar beschriebene Pero-pyren (XIX)[12]).

$C_{26}H_{14}$ (326)	Ber.	C 95,7	H 4,3
	Gef.	» 95,8, 95,6	» 4,4, 4,4

12,5 g der *trans-4,5,6,12-Tetrahydro-peri-naphthindan-carbonsäure-(3)* (XIV A) vom Schmp. 145° werden mit ätherischer Diazomethan-lösung verestert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Reaktionsprodukt i. V. destilliert. Bei 185°/12 mm gehen 12,3 g des fast farblosen öligen Esters über, der keine Neigung zur Kristallisation zeigt. Die gesamte Substanzmenge wird in den oben beschriebenen Dehydrierungskolben gefüllt, mit 4,0 g Pd-Tierkohle vermischt und wie üblich behandelt. Bei 280° setzt lebhafte Gasentwicklung ein, die nach etwa 3 Stunden beendet ist (1700 ccm Gas). Das Natronasbest-Rohr zeigt eine Gewichtszunahme von 0,5 g. Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt mit Essigester extrahiert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch einstündiges Kochen mit 60 ccm 15-proc. methylalkoholischer Kalilauge verseift, dann mit etwas Wasser versetzt und das Methanol abdestilliert. Die alkalische Lösung unterwirft man einer Wasserdampf-destillation. Aus dem Destillat lassen sich durch Ausäthern 1,8 g Peri-naphthindan (XVIII) vom Schmp. 65° gewinnen.

Beim Aufarbeiten der alkalischen Lösung erhält man etwa 9,1 g 4-Peri-naphthindan-carbonsäure (XVI) vom Schmp. 175°.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 79,3, 79,4	» 5,8, 5,7

Höhere Dehydrierungs-temperaturen oder längeres Erhitzen erhöht die Ausbeute an Peri-naphthindan und führt außerdem zur Bildung von Pero-pyren.

1,5 g *trans-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-essigsäure-(2)* (XIII B) vom Schmp. 134° werden mit 0,5 g Pd-Kohle versetzt und wie oben 3 Stunden auf 240—300° im Salzbad erhitzt. Dabei entstehen etwa 250 ccm Wasserstoff und 0,3 g CO_2. Nach dem Extrahieren der Kohle mit Essigester wird kein sodalöslicher Anteil erhalten. Zur Charakterisierung des im Essigester befindlichen 1-Methyl-acenaphthens (XVII) wird es nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels in Alkohol aufgenommen und mit alkoholischer Pikrinsäure-lösung versetzt. Beim Anreiben scheiden sich orange-rote seidige Nadeln ab vom Schmp. 123—124°.

$C_{19}H_{15}O_7N_3$ (397)	Ber.	C 57,4	H 3,8	N 10,6
	Gef.	» 57,5, 57,5	» 4,0, 4,0	» 10,3

2 g Methylester der *trans*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-essigsäure-(2) (XIII B) werden wie oben mit Pd-Tierkohle dehydriert. Nach dem Verseifen des Reaktionsproduktes mit 15-proc. methylalkoholischer Kalilauge werden 0,3 g neutrales Öl und 1 g 1-Acenaphthyl-essigsäure (XV) vom Schmp. 115° isoliert, die mit einem Präparat anderer Herkunft[10]) keine Schmp.-Depression zeigt.

Aus Methanol-Wasser (1:1) kristallisiert die Säure in farblosen glänzenden Schuppen.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,2 H 5,7
Gef. » 79,3 » 5,8

Versuche, die freien Säuren (XIV A und XIV B) sowie deren Ester mit Schwefel in Gegenwart von Chinolin oder Nitrobenzol als Lösungsmittel zu dehydrieren, führten zu keinem Erfolg. Ebenso verliefen Dehydrierungs-versuche mit Chinon und Brom ergebnislos. Sie liefern neben harzigen oder kohligen Produkten die Ausgangssäuren wieder zurück. Lediglich die Dehydrierung der *trans*-3,4,5,11-Tetrahydro-acenaphthyl-essigsäure-(2) (XIII B) hatte Erfolg.

Dazu werden 1,4 g der Säure (XIII B) mit 0,44 g Schwefel verrieben, 40 Min. auf 220° und anschließend 10 Min. auf 250° erhitzt. Das dunkel-gefärbte Reaktionsprodukt wird in Soda-lösung aufgenommen und der Überschuß an Schwefel in der Wärme mit Perhydrol oxydiert. Man säuert an und nimmt das Dehydrierungsprodukt in Äther auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand wiederholt aus einem Benzol-Petroläther-Gemisch umkristallisiert. Man erhält in geringer Menge eine Säure, die bei 114° schmilzt und sich durch den Mischschmp. mit einem Präparat anderer Herkunft[10]) als 1-Acenaphthyl-essigsäure (XV) erweist.

5. *Abbau der 4-Peri-naphthindan-carbonsäure nach C. Naegeli und G. Stefanovitsch*[13])

8 g 4-Peri-naphthindan-carbonsäure (XVI) werden in 50 ccm Petroläther suspendiert und nach Zusatz von 10 ccm Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man das Säurechlorid vom Sdp. 115°/0,08 mm als hellgelbes Öl, das in 20 ccm Benzol gelöst und mit 2,5 g aktiviertem[13]) Na-azid versetzt wird. Die Reaktion setzt alsbald unter Selbsterwärmung ein und ist von einer stürmischen Stickstoff-Entwicklung begleitet. Nach Abklingen der Hauptreaktion wird noch 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Insgesamt entweichen 650 ccm Stickstoff (etwa 73%). Die Zersetzung des Reaktionsproduktes erfolgt durch langsames Eintropfen der Lösung in 70 ccm siedende conc. Salzsäure unter gleichzeitigem Abdestillieren des Lösungsmittels. Nach weiterem 2-stündigen Erhitzen ist die Reaktion beendet. Durch Ausäthern lassen sich etwa 1,5 g nicht umgesetzter Säure XVI zurückgewinnen. Die salzsaure Lösung des Amins wird in Eis gekühlt, mit 50-proc. Kalilauge versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4,3 g Amin, wovon ein Teil mit Essigsäure-anhydrid eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. Nach dem Abdestillieren des Essigsäure-anhydrid-überschusses erstarrt die Acetyl-Verbindung beim Anreiben mit Essigester vollständig. Farblose feine Nadeln (aus Essigester) vom Schmp. 209°.

$C_{15}H_{15}ON$ (225) Ber. N 6,2 Gef. N 6,2, 6,3

Zur weiteren Charakterisierung wird ein Teil des Amins in verd. Salzsäure gelöst und diazotiert. Beim Eingießen der Diazonium-lösung in eine alkalische Lösung von β-Naphthol fällt ein dunkel-roter Farbstoff aus.

III. 1,2-Dihydro-naphthalin und Maleinsäure-anhydrid

1. *Δ^3-Dihydro-naphthyl-bernsteinsäure-(1)-A* (XXIX A) *und -B* (XXIX B)

Es erwies sich als notwendig, in größeren Untersuchungsreihen die Bedingungen zu ermitteln, unter denen die Komponenten sich zu definierten, einfachen Addukten verbinden. Dabei zeigte sich,

daß Ansätze ohne Lösungsmittel auch bei Verwendung von Inhibitoren (Hydrochinon, Di-[α-äthyl-phenyl-]-hydrochinon, Pikrinsäure, Methylenblau) praktisch zu Mischpolymerisaten führen. Ansätze mit Lösungsmitteln wie Benzol und Toluol ergaben bei Raumtemperatur keine und in der Siedehitze unbefriedigende Ausbeuten. Eine wesentliche Verbesserung wurde erst beim Arbeiten in siedendem Anisol beobachtet. Die besten Ergebnisse wurden beim Einhalten der folgenden Vorschrift erzielt.

65 g (0,5 Mol) 1,2-Dihydro-naphthalin[27]) werden mit 1 g Di-[α-äthyl-phenyl-]-hydrochinon als Stabilisator und 150 g Dioxybenzol-dimethyläther[28]) als Lösungsmittel in einen 750 ccm Rundkolben gefüllt, der mit Steigrohr und Tropftrichter versehen ist. Diesen Ansatz erhitzt man in einem Salzbad von 240° unter Rückfluß zum Sieden. Durch Überleiten eines schwachen CO_2-Stromes wird der Kolben luftfrei gehalten. In das siedende Gemisch trägt man innerhalb von 3 Stunden eine Lösung von 50 g (0,5 Mol) Maleinsäure-anhydrid in 150 g Dioxybenzol-dimethyläther tropfenweise ein. Nach Hinzufügen des letzten Anteils hält man das Gemisch noch 2 Stunden im Sieden.

Hierauf unterwirft man den Ansatz einer Destillation i. V. und erhält neben nicht umgesetztem Kohlenwasserstoff, unverändertem Maleinsäure-anhydrid und als Nebenprodukt gebildetem Bernsteinsäure-anhydrid einen Rückstand von etwa 63 g, den man anschließend im Feinvakuum destilliert. Die Hauptmenge (45 g) geht bei 125—135°/0,01 mm über. Im Kolben verbleiben 14 g eines nicht destillierbaren Rückstandes.

Das Destillat wird in der dreifachen Menge Aceton gelöst, in der Siedehitze allmählich mit einer Lösung von 25 g Soda in 200 ccm Wasser unter gleichzeitigem Abdestillieren des Acetons neutralisiert, die erkaltete sodaalkalische Lösung ausgeäthert und angesäuert. Man saugt die sich kristallin abscheidende Säure ab und äthert das Filtrat noch mehrmals aus.

Nach dem Trocknen wird der feste Anteil 2 Mal mit je 50 ccm Acetonitril ausgekocht, wobei ein Teil des Kristallisats in Lösung geht. Der verbleibende Rest, die Δ^3-Dihydro-naphthyl-bernsteinsäure-(1)-B (XXIX B) schmilzt scharf bei 210° und fällt beim Umkristallisieren aus Essigsäure in feinen farblosen Nadeln aus.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246)	Ber.	C 68,3	H 5,7
	Gef.	» 68,3, 68,3	» 5,7, 5,7

Gegen eine sodaalkalische Permanganat-lösung erweist sie sich als ungesättigt.

Der Ätherauszug und die Acetonitril-Mutterlaugen werden vereinigt und etwa auf 50 ccm eingedampft. Nach dem Abkühlen scheiden sich neben der Säure-B (XXIX B) vom Schmp. 210° farblose Blöckchen ab. Durch fraktioniertes Kristallisieren und mechanisches Auslesen kann man die beiden Säuren trennen. Man

[27]) Der Kohlenwasserstoff wird bequem durch thermische Zersetzung von ac-α-Tetralol oder dessen Acetyl-derivat im Rohr bei 450° sowie durch Dehydratisierung des Carbinols bei 160—170° mit Bisulfat erhalten. Weitere Darstellungsmethoden finden sich bei F. Straus und L. Lemmel, B. **46**, 232 (1913), F. Straus, B. **54**, 32 (1921), J. v. Braun und G. Kirschbaum, B. **54**, 617 (1921). Die Dehydratisierung des ac-β-Tetralols führt zu einem Produkt, das mit geringen Mengen 1,4-Dihydro-naphthalin verunreinigt ist.

[28]) Es wird ein Gemisch von Brenzcatechin-, Resorcin- und Hydrochinon-dimethyläther verwendet, das bei Raumtemperatur flüssig ist.

erhält so insgesamt 13 g der reinen Δ^3-Dihydro-naphthyl-bernsteinsäure-(1)-A (XXIX A) vom Schmp. 178—179°, während sich die Ausbeute an Säure-B (XXIX B) durch diese Operation auf etwa 28 g erhöht.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246)	Ber. C 68,3	H 5,7
	Gef. » 68,0, 68,1	» 5,7, 5,6

Auch von dieser Säure wird Permanganat-lösung rasch entfärbt.

Ein Gemisch beider Säuren zeigt eine starke Schmp.-Depression.

Versuche, die eben beschriebene Vorschrift dahin abzuändern, daß man die Komponenten durch 5- bis 6-stündiges Erhitzen im Autoklaven auf 250—280° mit denselben Lösungsmitteln unter Zusatz von Methylenblau oder Di-[α-äthyl-phenyl-]-hydrochinon als Stabilisator reagieren läßt, ergaben eine geringere Ausbeute infolge von Sekundärreaktionen. Das Bernsteinsäure-anhydrid fällt in größeren Quantitäten an.

Dimethylester der Säure-B. 5 g der Säure (XXIX B) werden in Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethan-lösung verestert. Aus wenig Methanol kristallisiert der Ester in derben prismatischen Nadeln vom Schmp. 68,5°.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber. C 70,1	H 6,6
	Gef. » 70,1, 70,1	» 6,7, 6,7

Dimethylester der Säure-A. Der nach dem gleichen Verfahren hergestellte Ester bildet aus wenig Methanol umkristallisiert, farblose feine Nadeln vom Schmp. 74°, die im Gemisch mit dem Ester-B eine Depression zeigen.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber. C 70,1	H 6,6
	Gef. » 70,0, 70,0	» 7,0, 7,0

Umlagerungen mit Na-methylat. 2 g Dimethylester-A (XXIX A) werden 6 Stunden unter Rückfluß mit der 10-fachen Menge 10-proc. Na-methylat-lösung gekocht. Nach dem Verseifen und Ansäuern erhält man die Säure-B (XXIX B) neben sehr wenig unveränderter Säure-A.

Die Umlagerung des Esters-B unter den gleichen Bedingungen ausgeführt, liefert fast ausschließlich Säure-B zurück, neben Spuren an Säure-A.

Umlagerungen mit Alkali. 3 g Säure-A (XXIX A) werden mit der 5-fachen Menge 40-proc. K-hydroxyd-lösung 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Ansäuern erhält man ausschließlich Säure-B vom Schmp. 210°.

Behandelt man die Säure-B ebenfalls mit Alkali, so gewinnt man sie unverändert wieder zurück.

Thermische Umlagerungen. 5 g Säure-B (XXIX B) werden 2 Stunden im Ölbad auf 250° erhitzt. Oberhalb des Schmelzpunktes setzt zunächst Wasserabspaltung ein, die von einer weiteren Zersetzung des Anhydrids in Bernsteinsäure-anhydrid und Naphthalin begleitet ist. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in Aceton gelöst, mit Sodalösung in der Wärme hydrolysiert und alkalisch ausgeäthert. Beim Abdestillieren des Äthers erhält man einen kristallinen Rückstand (1,2 g), der — aus Äthanol umkristallisiert — bei 81° schmilzt und mit Naphthalin keine Depression zeigt. Beim Ansäuern der sodaalkalischen Lösung gewinnt man etwa 2,5 g unveränderte Säure-B zurück und nur vereinzelte Kristalle der Säure-A.

Dieselbe Operation mit 3 g Säure-A vom Schmp. 178° ausgeführt, ergibt etwa 1 g Naphthalin neben 0,7 g Säure-B.

Katalytische Hydrierung. 2,5 g der Säure-B (XXIX B) werden in 100 ccm Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator hydriert. Die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff wird rasch aufgenommen. Nach dem Abdestillieren

des Lösungsmittels hinterbleibt ein zunächst öliger Rückstand, der beim Anreiben erstarrt und aus Benzol in kleinen Blöckchen kristallisiert — Schmp. 159° —. Im Gemisch mit der Säure-B (IX B) aus der Tetralin-Reihe zeigt die Verbindung, die ebenfalls[29]) mit $^2/_3$ Mol Benzol kristallisiert, keine Schmp.-Depression.

$C_{14}H_{16}O_4 \cdot {}^2/_3\, C_6H_6$ (300) Ber. C 72,0 H 6,7
Gef. » 71,9, 72,0 » 6,7, 6,7

Bei der Hydrierung der Säure-A (XXIX A) in Eisessig mit Pt-dioxyd wird ebenfalls die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Öl kristallisiert beim Anreiben mit Essigester. Es bildet ein farbloses Pulver vom Schmp. 163°. Im Gemisch mit der α-Tetralyl-bernsteinsäure-A (IX A)[30]) tritt keine Depression ein, wohl aber mit α-Tetralyl-bernsteinsäure-B (IX B).

$C_{14}H_{16}O_4$ (248) Ber. C 67,7 H 6,5
Gef. » 67,8, 67,7 » 6,5, 6,5

Hydrierung des Esters-B. 5,5 g Ester vom Schmp. 68,5° werden in 50 ccm Essigester gelöst und mit Pt-dioxyd als Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Essigesters i. V. zunächst ölig erhaltene Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und in Trockeneis gekühlt, wobei er durchkristallisiert. Durch rasches Absaugen werden 5 g Ester vom Schmp. 50° erhalten, der, wie zu erwarten, mit dem Ester der α-Tetralyl-bernsteinsäure-B (IX B)[31]) keine Erniedrigung zeigt.

2. *Umsetzung mit HOBr und Br_2*

Brom-lacton-ester der Säure-B (XXIX B). 1,25 g (0,005 Mol) Säure-B werden mit 1,06 g (0,01 Mol) wasserfreier Soda versetzt und in 20 ccm Wasser gelöst. Aus einer Bürette fügt man allmählich 23 ccm (0,01 Mol) bei 20° gesättigtes Bromwasser zu, bis die farblose Lösung leicht gelb erscheint. Beim Ansäuern mit 15 ccm 2n-HCl fällt ein farbloser kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt und ohne vorherige Reinigung mit ätherischer Diazomethan-lösung verestert wird. Der so erhaltene Brom-lacton-ester-B bildet farblose, derbe Nadeln vom Schmp. 104—105°.

$C_{15}H_{15}O_4Br$ (339) Ber. C 53,1 H 4,5
Gef. » 53,0, 53,3, 53,1 » 4,6, 4,5, 4,5

2,74 g Ester der Säure-B (XXIX B) vom Schmp. 68,5° werden in 30 ccm Chloroform gelöst und im Verlauf einiger Stunden mit 20 ccm einer Lösung von 8 g Brom in 100 ccm Chloroform versetzt. Die Lösung entfärbt sich sehr langsam. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und abgekühlt, wobei der Ester kristallinisch erstarrt. Schmp. 105°. Er erweist sich als identisch mit dem oben beschriebenen Bromacton-ester vom gleichen Schmp.

$C_{15}H_{15}O_4Br$ (339) Ber. C 53,1 H 4,5
Gef. » 53,3, 53,3 » 4,4, 4,5

Brom-lacton-ester der Säure-A (XXIX A). 1,25 g Säure-A werden mit 1,06 g wasserfreier Soda vermischt und in 20 ccm Wasser gelöst. Wie oben beschrieben, wird aus einer Bürette Bromwasser zugefügt. Nach Zusatz von etwa 12 ccm beginnt ein farbloser Niederschlag auszufallen, der sich im Laufe der Zeit vermehrt.

[29]) Siehe Seite 201.
[30]) Vgl. hierzu Seite 200.
[31]) Vgl. hierzu Seite 201.

Lösung und Niederschlag werden nach beendeter Reaktion in einen Scheidetrichter überführt, mit 15 ccm 2n-HCl angesäuert und mit Äther extrahiert und anschließend sofort mit Diazomethan verestert — Schmp. 107° (aus Methanol). Dieser Ester zeigt im Gemisch mit dem oben beschriebenen Brom-lactonsäureester der B-Reihe eine starke Erniedrigung.

$C_{15}H_{15}O_4Br$ (339) Ber. C 53,1 H 4,5
Gef. » 53,3, 53,1 » 4,5, 4,4

Versuch des Ersatzes von -Br durch -CN. 1,7 g Brom-lacton-ester-B werden in 10 ccm Methanol gelöst und in der Siedehitze tropfenweise mit einer Lösung von 1 g KCN in 20 ccm Methanol versetzt. Man fügt nach Verlauf von weiteren 2 Stunden 3 g festes Ätzkali zur Verseifung des Esters hinzu. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und unter dem Abzug angesäuert. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, der aus verd. Essigsäure in Nadeln kristallisiert, die bei 217° schmelzen und im Gemisch mit α-Naphthyl-bernsteinsäure X anderer Herkunft[9]) keine Erniedrigung zeigen.

Versuch einer Reformatzky-Synthese mit dem Brom-lacton-ester. 2 g α-Tetralon[32]) werden in 10 ccm wasserfreiem Benzol gelöst, mit einer Spur Jod und 0,6 g Zinkfolie versetzt und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wird allmählich eine Lösung von 2 g Brom-lacton-ester-B in 20 ccm Benzol zugesetzt und noch 2 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzt man das Reaktionsprodukt mit eiskalter 30-proc. Schwefelsäure und äthert es aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein öliger Rückstand, der durch 2-stündiges Kochen mit 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge verseift wird. Beim Aufarbeiten erhält man eine Säure vom Schmp. 217°, die sich als α-Naphthyl-bernsteinsäure erweist[9]).

3. *Ozonabbau*

Säure-B. 3 g Ester der Säure-B (XXIX B) werden in Essigester gelöst und 1 Stunde lang ozonisiert. Man füllt das Reaktionsprodukt in eine flache Schale und versetzt es mit 20 ccm verd. Essigsäure. Nach 4 Tagen ist das Lösungsmittel verdunstet, wobei eine zähflüssige Masse zurückbleibt, die in Äther aufgenommen und mit Na-bicarbonatlösung ausgeschüttelt wird. Die wäßrige Phase säuert man an, äthert sie aus und verestert sie mit Diazomethan. Sowohl der Ester als auch die daraus durch Verseifen gewonnene freie Säure zeigen keine Neigung zur Kristallisation.

Deshalb wird der Ester in 50 ccm Methanol gelöst und mit 10 ccm Hydrazinhydrat versetzt. Im Verlauf von einigen Stunden scheidet sich ein schleimiger Niederschlag ab, der nach 2 Tagen abgesaugt wird. Zur Reinigung wird das Tetra-hydrazid in wäßrigem Hydrazin-hydrat gelöst und mit abs. Äthylalkohol gefällt. Zersetzungspunkt 163—165°.

$C_{14}H_{22}O_4N_8$ (366) Ber. C 45,9 H 6,1
Gef. » 45,9, 46,0 6,2, 6,3

4. *Reaktionen nach Friedel-Crafts*

Säure-B. 10 g Säure-B (XXIX B) werden mit der 10-fachen Menge Acetylchlorid übergossen und einige Stunden bis zur vollständigen Lösung stehen gelassen. Nach Zusatz von 50 ccm Nitrobenzol wird das Lösungsmittel i. V. abdestilliert, bis der Sdp. bei 83—84°/12 mm liegt. Diese Lösung wird wie üblich unter Turbinieren bei Raumtemperatur zu einem Gemisch von 13 g $AlCl_3$ in

[32]) G. Schroeter, D.R.P. 346948, Frdl. **14**, 491 (1926).

50 ccm Nitrobenzol in kleinen Portionen hinzugefügt. Nach 3-stündigem Rühren wird das Reaktionsprodukt nach der auf Seite 198 beschriebenen Methode aufgearbeitet. Die Ketosäure (XXXIII) bildet beim Umkristallisieren aus Essigester farblose Würfel vom Schmp. 196°. Durch die Mischprobe erweist sie sich identisch mit der 4,5-Benzo-indanon-(1)-carbonsäure-(3), die aus Naphthalin und Maleinsäure-anhydrid in der Na-Al-chlorid-Schmelze[21]) gewonnen wird.

$C_{14}H_{10}O_3$ (226)	Ber.	C 74,3	H 4,5
	Gef.	» 74,5, 74,4	» 4,6, 4,5

Säure-A. Behandelt man die Säure-A (XXIX A) unter den gleichen Bedingungen mit Al-chlorid, so kommt man ebenfalls zu der Keto-säure XXXIII vom Schmp. 196°.

In beiden Fällen bewirkt das Al-chlorid eine Aromatisierung der Dihydro-Verbindung.

5. *Reduktion nach Clemmensen*[24])

6 g der eben beschriebenen Ketosäure (XXXIII) werden mit 12 g amalgamiertem Zink in Salzsäure reduziert. Die Aufarbeitung erfolgt analog Seite 198. Aus Benzol-Petroläther (2:1) kristallisiert das Reaktionsprodukt in farblosen Schuppen vom Schmp. 152°. Im Gemisch mit der 4,5-Benzo-indan-carbonsäure-(3)[33]) zeigt das Reaktionsprodukt, wie zu erwarten, keine Erniedrigung.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 79,5	» 5,6

6. *Decarboxylierung zum 4,5-Benzo-indan* (XXXV)

2,5 g der obigen Säure vom Schmp. 152° werden mit 0,7 g Pd-Kohle im Kolben auf 240—260° erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach dem Erkalten extrahiert man den Kolbeninhalt mit Essigester, verdampft anschließend das Lösungsmittel i. V., nimmt den Rückstand in verd. Natronlauge auf, treibt den entstandenen Kohlenwasserstoff mit Wasserdampf über und äthert das Destillat mehrmals aus. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt der farblose ölige Kohlenwasserstoff zurück. Zu seiner Identifizierung wird er in das bekannte Pikrat[34]) übergeführt. Schmp. 110°.

$C_{19}H_{15}O_7N_3$ (397)	Ber.	C 57,4	H 3,8
	Gef.	» 57,3, 57,1	» 3,8, 3,7

7. *Synthese der Δ^1-Dihydro-naphthyl-bernsteinsäure-(1)* (XXVII)[35])

Zu einem Gemisch von 35 g α-Tetralon[32]), 35 g Brom-bernsteinsäure-dimethylester und 100 ccm trocknem Benzol werden 11 g Zinkfolienschnitzel und etwas Jod hinzugefügt und die Mischung 90 Minuten auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Man zersetzt das Reaktionsprodukt durch Eingießen in 200 ccm eiskalte 30-proc. Schwefelsäure, äthert aus und unterwirft es nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der Hochvakuumdestillation. Nach einem Vorlauf von etwa 26 g Fumarsäure-dimethylester und nicht umgesetztem Tetralon destilliert das Hauptprodukt (17 g) bei 90—125°/0,01 mm über. Das Destillat nimmt man in etwa

[33]) Siehe unten Seite 213.

[34]) O. Kruber, B. **65**, 1388 (1932) und G. A. R. Kon, Soc. **1933**, 1081.

[35]) W. S. Johnson, H. C. E. Johnson und J. W. Petersen, Am. Soc. **67**, 1360 (1945) haben das Präparat auf einem anderen Wege erhalten. Vgl. ferner P. C. Mitter und D. K. Banerji, B. **69**, 456 (1936).

50 ccm trocknem Benzol auf und kocht es nach Zusatz von 5 g P_2O_5 1 Stunde unter Rückfluß. Das überschüssige Phosphor-pentoxyd wird mit 50 ccm Wasser in Lösung gebracht und von der Benzolschicht getrennt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. wird der Rückstand mit 40 ccm 15-proc. methylalkoholischer Kalilauge verseift und angesäuert. Die so gewonnene Säure (XXVII) kristallisiert aus Essigester in farblosen Blöckchen, die bei 181° schmelzen und im Gemisch mit den Säuren-A (XXIX A) und -B (XXIX B) eine Schmp.-Erniedrigung zeigen. Ein Isomeres konnte nicht isoliert werden.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246)	Ber.	C 68,3	H 5,7
	Gef.	» 68,5	» 5,8

Ozonabbau der Δ^1-Dihydro-naphthyl-bernsteinsäure-(1) (XXVII). 4 g der obigen Säure werden mit Diazomethan verestert und anschließend in Essigester 1½ Stunden lang ozonisiert. Nach Zusatz von 30 ccm verd. Essigsäure bleibt das Reaktionsprodukt an der Luft stehen, bis der Essigester verdunstet ist. Danach wird es einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Da keine flüchtigen Anteile übergehen, wird der Kolbeninhalt ausgeäthert und mit Diazomethan nachverestert. Den öligen Ester oxydiert man mit K-permanganat in Aceton, verdampft das Lösungsmittel i. V., entfernt den Braunstein mit Bisulfitlösung und äthert die Lösung aus. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Verdampfen des Äthers mit methylalkoholischer Kalilauge verseift und angesäuert. Dabei scheiden sich farblose Nadeln ab, die roh bei 165° schmelzen. Aus Wasser umkristallisiert, schmilzt die Säure bei 167—168° und zeigt im Gemisch mit Hydrozimtsäure-o-carbonsäure (XXXII) anderer Herkunft[36]) keine Schmp.-Erniedrigung.

$C_{10}H_{10}O_4$ (194)	Ber.	C 61,9	H 5,2
	Gef.	» 61,9	» 5,0

IV. Naphthalin und Maleinsäure-anhydrid

1. *Umsetzung in der Na-Al-chlorid-Schmelze*[21])

4,5-Benzo-indanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXIII). 55 g trockenes NaCl und 42 g $AlCl_3$ werden miteinander verrieben und durch Erhitzen im Ölbad geschmolzen. Zu dieser Schmelze wird bei einer Innentemperatur von 155° ein innig verriebenes Gemisch von 5,2 g Naphthalin und 4,2 g Maleinsäure-anhydrid in kleinen Portionen unter mechanischem Rühren hinzugefügt, wobei die Temperatur 160° nicht übersteigen soll. Die Reaktion verläuft sehr heftig und neigt zum Überschäumen. Etwa ½ Stunde nach Zusatz der letzten Portion wird eine kleine Probe des Ansatzes in 50-proc. Schwefelsäure gelöst, wobei die klare braune Lösung grüne Fluoreszenz zeigt. Das zähflüssige Reaktionsprodukt wird in eine trockene Reibschale gegossen, nach dem Erkalten fein zerrieben und unter Kühlung mit etwa 300 ccm 2n-HCl verrührt. Den festen Anteil saugt man ab, wäscht ihn mit wenig heißer verd. Salzsäure, anschließend mit Wasser und nimmt ihn in gesättigter Bicarbonatlösung auf. Das nicht umgesetzte Naphthalin wird durch Ausäthern entfernt. Nach Zusatz von Aktivkohle filtriert man die wäßrige Lösung ab und säuert sie an. Dabei fällt die 4,5-Benzo-indanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXIII) in Form gelber Kristalle aus (7 g), die nach dem wiederholten Umkristallisieren aus Essigester farblose rechteckige Blättchen vom Schmp. 196° bildet.

$C_{14}H_{10}O_3$ (226)	Ber.	C 74,3	H 4,5
	Gef.	» 74,0, 74,2	» 4,5, 4,5

Die Säure erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit der weiter oben beschriebenen aus Δ^3-Dihydro-naphthyl-bernsteinsäure-(1)-A bzw. -B (XXIX A und XXIX B) erhaltenen Ketosäure vom gleichen Schmp.

[36]) F. Strauss und L. Lemmel, B. **46**, 232 (1913).

Reduktion der Ketosäure (XXXIII) zur 4,5-Benzo-indan-carbonsäure-(3) (XXXIV). 5 g der Säure XXXIII werden mit 10 g amalgamiertem Zink und Salzsäure nach Clemmensen[24]) reduziert. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Aus einem Benzol-Petroläther-Gemisch (2:1) kristallisiert die 4,5-Benzo-indan-carbonsäure (XXXIV) in farblosen Schuppen vom Schmp. 152° und zeigt im Gemisch mit dem entsprechenden Produkt aus der 1,2-Dihydronaphthalin-Reihe[37]) keine Depression.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,2 H 5,7
Gef. » 79,2 » 5,8

4,5-Benzo-indan (XXXV). 3 g der Säure XXXIV werden mit einem innig verriebenen Gemisch von 0,5 g Cu-Cr-oxyd und 1 g Aktivkohle versetzt und nach dem Verdrängen der Luft durch Stickstoff im Salzbad 3 Stunden auf 260—270° erhitzt. Nach dem Erkalten extrahiert man das Reaktionsprodukt mit Essigester, destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt den öligen Rückstand mit verd. Natronlauge und treibt den Kohlenwasserstoff mit Wasserdampf über. Aus dem ausgeätherten Destillat erhält man nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein farbloses Öl (etwa 2,1 g), das in Methanol aufgenommen und mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt wird. Das Pikrat des 4,5-Benzo-indans schmilzt bei 110° in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur[34]).

$C_{19}H_{15}O_7N_3$ (397) Ber. C 57,4 H 3,8
Gef. » 57,4, 57,3 » 4,0, 3,9

2. *Thermische Umsetzung*

α-Naphthyl-bernsteinsäure-anhydrid (X). 200 g Naphthalin und 100 g Maleinsäure-anhydrid werden nach Zusatz von 200 mg Jod innig verschmolzen und in einem Autoklaven 6 Stunden auf 260° erhitzt. Nach dem Abkühlen bleibt ein Restdruck von etwa 8 Atü. Man destilliert das überschüssige Maleinsäure-anhydrid, unverändertes Naphthalin sowie etwa 15 g entstandenes Bernsteinsäure-anhydrid ab und unterwirft den festen Rückstand (etwa 50 g) der Hochvakuumsublimation bei 0,01 mm. In der Vorlage sammeln sich 20 g einer gelben kristallinen Masse an, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol schwach gelbgrüne Schuppen bildet und bei 130° schmilzt[38]).

$C_{14}H_{10}O_3$ (226) Ber. C 74,3 H 4,5
Gef. » 74,2, 74,5 » 4,5, 4,6

Freie Säure. Das Anhydrid (X) wird mit heißer Sodalösung in die freie Säure übergeführt. Schmp. 217—218° aus verd. Essigsäure. Im Gemisch mit α-Naphthyl-bernsteinsäure (X) anderer Herkunft[9]) tritt keine Schmp.-Depression ein.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244) Ber. C 68,8 H 5,0
Gef. » 68,5, 68,7 » 5,0, 4,9

Peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXVII). Man löst 14 g α-Naphthyl-bernsteinsäure-anhydrid (X) in der Wärme in 50 ccm Nitrobenzol und trägt diese warme Lösung portionsweise in ein kräftig turbiniertes Gemisch von 15 g $AlCl_3$ und 50 ccm Nitrobenzol ein. Die Reaktion erfolgt unter Selbsterwärmung. Nach 2 Stunden wird das dunkelbraune Reaktionsprodukt in Eis-Salzsäure zersetzt und wie beim Hydrinden (s. Seite 198) aufgearbeitet. Die Säure XXXVII zeigt einen Schmp. von 220°[39]) (aus verd. Essigsäure 1:1).

$C_{14}H_{10}O_3$ (226) Ber. C 74,3 H 4,5
Gef. » 74,2, 74,5 » 4,4, 4,6

---

[37]) Vgl. weiter oben Seite 211.

[38]) Vgl. W. S. Johnson, H. C. E. Johnson und J. W. Petersen, l. c., die das gleiche Präparat auf einem anderen Wege erhalten haben.

[39]) Zu dem gleichen Produkt kommt man auch bei der Umsetzung des α-Naphthyl-bernsteinsäure-anhydrides (X) in der Na-Al-chlorid-Schmelze.

Clemmensen-Reduktion[24]). *10 g* Keto-carbonsäure (XXXVII) werden nach Seite 198 mit Zink-Salzsäure reduziert. Beim Aufarbeiten fällt zunächst ein öliges Produkt an, das nach dem Anreiben mit Acetonitril kristallisiert. Die 1-Peri-naphthindan-carbonsäure (XXXVIII) bildet beim Umkristallisieren aus Acetonitril abgekantete farblose Würfel vom Schmp. 150°. Sie gibt im Gemisch mit der isomeren Säure XVI[40]) vom Schmp. 175° und der 4,5-Benzoindan-carbonsäure-(3) vom Schmp. 152°[41]) eine deutliche Depression.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,2 H 5,7
Gef. » 79,1, 79,4 » 5,6, 5,8

Peri-naphthindan (XVIII). 5 g 1-Peri-naphthindan-carbonsäure (XXXVIII) werden, wie auf Seite 213 beschrieben, mit Cu-Cr-oxyd-Aktivkohle decarboxyliert und der dabei entstehende Kohlenwasserstoff durch Wasserdampfdestillation gereinigt. Farblose glänzende Schuppen aus Methanol. Schmp. 65° (vgl. weiter oben, Seite 204).

$C_{13}H_{12}$ (168) Ber. C 92,8 H 7,2
Gef. » 92,6 » 7,2

Das zugehörige Pikrat hat den Schmp. von 150°.

$C_{19}H_{15}O_7N_3$ (397) Ber. C 57,4 H 3,8
Gef. » 57,5 » 3,9

3. *Dehydrierung mit Se-dioxyd*

α-Naphthyl-bernsteinsäure (X). Man löst 10 g α-Tetralyl-bernsteinsäure-B (IX B) in 50 ccm Eisessig auf und erhitzt mit 10 g Se-dioxyd 20 Stunden unter Rückfluß. Das abgeschiedene Selen wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in Sodalösung auf, oxydiert auf dem siedenden Wasserbad mit Perhydrol nach, säuert dann die sodaalkalische Lösung nach vorheriger Filtration an und äthert sie wiederholt aus. Neben unveränderter Ausgangssäure erhält man als Spitzenfraktion[42]) 2 g einer Säure vom Schmp. 217°, die mit α-Naphthyl-bernsteinsäure (X)[9]) keine Depression zeigt.

Peri-naphthindanon-(1)-carbonsäure-(3) (XXXVII). 2 g der soeben beschriebenen α-Naphthyl-bernsteinsäure (X) anhydrisiert man mit Acetylchlorid und setzt sie in Nitrobenzol-lösung mit $AlCl_3$ um. Nach der üblichen Aufarbeitung (s. Seite 198) erhält man eine Ketosäure vom Schmp. 220°, die sich als identisch erweist mit der Säure XXXVII vom gleichen Schmp.

$C_{14}H_{10}O_3$ (226) Ber. C 74,3 H 4,5
Gef. » 74,1, 74,2 » 4,4, 4,6

[40]) Siehe oben Seite 204.
[41]) Siehe oben Seite 211.
[42]) Daneben findet man außer unveränderter Ausgangssäure ein noch nicht näher untersuchtes Oxydationsprodukt.

Über einige Aryloxy-2-amino-propane I

Von *Hans Suter* und *Hans Zutter*

(Aus den Laboratorien der Cilag A. G., Schaffhausen, Schweiz)

(Eingelaufen am 9. April 1952)

Die Struktur von Adrenalin und der sich von Adrenalin ableitenden Stoffe wurde auf verschiedene Weise sehr mannigfaltig modifiziert[1]). Verschiedene Autoren[2]) versuchten, auf Grund von vergleichenden Untersuchungen Gesetzmäßigkeiten zwischen der Struktur und der physiologischen Wirkung abzuleiten.

So wurde an Hand von vielen Abkömmlingen in verschiedenen Arbeiten gezeigt, daß die Aminogruppe in der aliphatischen Seitenkette, die alkoholische Hydroxylgruppe und der Benzolkern bestimmte Stellungen zueinander aufweisen müssen[3]).

Wenn das Ringsystem durch Vermittlung eines Sauerstoffatoms an die aliphatische Seitenkette gebunden ist, so wird die Wirkung meist verändert. So zeigen Amino-alkoxy-benzole mit oder ohne Kern-Substitution eine dem Adrenalin entgegengesetzte Wirkung[4]).

Vergleichende Untersuchungen der Molekül-Modelle von Adrenalin und Adrenalin-Abkömmlingen, sowie die genaue Gegenüberstellung der Wirkungsdaten zeigten uns, daß der Geltungsbereich der Regeln über Konstitution und Wirkung in dieser Verbindungsklasse sehr beschränkt ist. Auch die Konstitutionsregeln für Adrenalin-Antagonisten sind nur von enger Bedeutung. Diese Anschauungen haben uns bewogen, eine Serie von basischen Phenyl-alkyl-äthern herzustellen, welche trotz ihrer nahen strukturellen Beziehungen zu Adrenalin-Abkömmlingen nicht bearbeitet waren.

Die interessanten vergleichenden pharmakologischen Daten werden an anderer Stelle publiziert werden.

Im vorliegenden ersten Teil der Arbeit werden Aryloxy-2-aminopropane und die ergiebigsten der von uns geprüften Herstellungsverfahren beschrieben.

---

[1]) Guggenheim, Die biogenen Amine, Karger-Verlag 1951; Orzechowski, Ther. Gegenw. **1942**, 373.

[2]) Bun-ichi Hasama, Arch. exp. Path. Pharmakol. **153**, 161 (1930).

[3]) Schaumann, Arch. exp. Path. Pharmakol. **160**, 127 (1931).

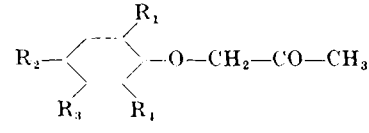
[4]) Levy, Bull. soc. chim. biol. **27**, 562 (1945).

Beschreibung der Versuche[5])

I. Herstellung der Zwischenprodukte Aryloxy-acetone

Die Herstellung erfolgte einerseits durch Kondensation der Phenole mit Chloraceton nach Hurd[6]) in trockenem Aceton und in Gegenwart von Pottasche (Methode A), andererseits durch Kondensation der Phenolate (Thiophenolat) mit Chloraceton (Methode B).

Tab. 1

Zwischenprodukte vom Typus: 

No.	$-R_1$	$-R_2$	$-R_3$	$-R_4$	(Schmp.) Sdp.	Mikroanalysen % C Ber. Gef.	% H Ber. Gef.	% N Ber. Gef.	Ausb. in %	Meth.
1	-H	-H	-H	-H	$110–115/_{11–12}$	—	—	—	81	A
2	$-OCH_3$	-H	-H	-H	(38–39)	66,65	6,71	—	78	A
						66,80	6,69	—	78	A
3	-H	-H	$-OCH_3$	-H	$154–55/_{13}$	66,65	6,71	—	78	A
						66,64	6,85	—	78	A
4	$-OCH_3$	-H	$-OCH_3$	-H	(43)	62,83	6,72	—	77	A
					$172–176/_{12}$	62,55	6,81	—	77	A
5	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	$-CH_3$	$141–144/_{12}$	74,96	8,39	—	36	A
						74,63	8,25	—	36	A
6	-OH	-H	-H	-H	(98–99)	65,05	6,07	—	31	B
						65,20	6,22	—	31	B
7	-H	-OH	-H	-H	(105–7)	65,05	6,07	—	20	B
					$158–160/_{0,02}$	65,28	6,26	—	20	B
8	-H	-Cl	-H	-H	$147–148/_{17}$	58,53	4,91	—	74	A
						58,70	4,87	—	74	A
9	-H	$-NO_2$	-H	-H	(79–81)	—	—	—	68	B
10	-NH $COCH_3$	-H	-H	-H	(106–8)	63,75	6,32	6,76	40	A
						63,76	6,13	7,02	40	A
11	-H	-H	-NH $COCH_3$	-H	(95–96)	63,75	6,32	6,76		A
						63,84	6,34	6,89		A
12	-H	-H	-H	-H	(34–35) $135–137/_{12}$	(Phenylthioaceton)			76	B

[5]) Die Mikroanalysen wurden von W. Egger und E. Glaus ausgeführt, bei den präparativen Arbeiten haben H. Widler und W. Baumer mitgeholfen.

[6]) Hurd und Perletz, Am. Soc. **68**, 38 (1946).

Bemerkungen zu

Nr. 1. H. u. P., s. Anm. 6.

Nr. 2. Analog der Darstellung von 4-Methoxyphenoxyaceton, Sublett u. Calaway, Am. Soc. **70**, 674 (1948).

Nr. 4. Das zur Darstellung benötigte 2,5-Dimethoxyphenol wurde nach Gilman et al., Am. Soc. **61**, 1365—1371 (1939) sehr elegant durch Oxydation der Grignard-Verbindung von Dimethoxybrombenzol mit Sauerstoff hergestellt. Ausbeute 70,5%.

Nr. 6. Blst. **6**, 774. Meureu, Ann. Chim. **18**, 123 (1899).

Nr. 7. Nebenher Bildung bedeutender Mengen 1,4-Bis-(propanonoxy)-benzol, Schmp. 80—81°.

$C_{12}H_{14}O_4$	Ber.	C 64,85	H 6,35
	Gef.	» 64,66	» 6,28

Dieses wurde in 1,4-Bis-(2'-methyl-amino-propanoxy)-benzol übergeführt. Di-hydrochlorid, Schmp. 267—269°.

$C_{14}H_{26}O_2N_2Cl_2$	Ber.	Cl 21,80
	Gef.	» 21,89

Bei der Darstellung dieser beiden Ketone gelingt die vollständige Abtrennung des nicht umgesetzten Hydrochinons am besten durch Ausschütteln einer Chloroformlösung der rohen Ketone mit Wasser.

Nr. 9. Stoermer u. Brockerhof, B. **30**, 1631 (1897). Tarbell, J. Org. Chem. **7**, 251—260 (1942).

Nr. 12. Zu Vergleichszwecken wurde ein der Verbindung Nr. 1 entsprechender Thioäther hergestellt. Blst. **6**, 306, Autenrieth, B. **24**, 164 (1891). Werner, Rec. **68**, 509 (1949), Chem. Abstr. **44**, 1093 f (1950).

II. Herstellung der 1-Aryloxy-2-amino-propane

Die katalytische Hydrierung von Aryloxyacetonen in Gegenwart von NH_3 führte unter den gewählten Bedingungen nicht zu den gewünschten 2-Amino-propanol-äthern. Es bildeten sich vielmehr aus den Ketonen in guter Ausbeute die Alkohole.

Es wurden deshalb durch analoges Vorgehen, wie es Hurd und Perletz[6]) beschrieben, zunächst die Ketoxime hergestellt und diese mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel zu den primären Aminen reduziert (Methode C).

Hergestellt wurden:

a) 1-Phenoxy-2-amino-propan[6])

b) Hydrochlorid von 1(4'-Oxyphenoxy)-2-amino-propan

$C_9H_{14}O_2NCl$	Ber.	N 6,88	Cl 17,41
	Gef.	» 6,86	» 17,30

c) 1(2', 5'-Dimethoxy)-2-amino-propan

$C_{11}H_{17}O_3N$	Ber.	C 62,54	H 8,12	N 6,64
	Gef.	» 62,57	» 8,14	» 6,74

d) 1(4'-Chlorphenoxy)-2-amino-propan

$C_9H_{12}ONCl$	Ber.	N 7,55	Cl 19,10
	Gef.	» 7,44	» 18,80

Tab. 2. 1-Aryloxy-2-alkylamino-propane

Nr.	Verbindung.	Formel	Mikroanalysen % C Ber. Gef.	% H Ber. Gef.	% N Ber. Gef.	% Cl Ber. Gef.
1	1-Phenoxy-2-methylamino-propan	$C_{10}H_{15}ON$	72,70 72,66	9,15 8,74	8,48 8,74	— —
		–HCl	59,52 59,74	8,00 8,07	— —	17,59 17,45
		$-\cdot C_6H_3O_7N_3$	48,73 48,86	4,60 4,79	14,21 13,94	— —
		$-\cdot C_7H_7O_3N$ a)	64,11 63,92	6,97 6,88	8,80 8,96	— —
2	1-Phenoxy-2-β-oxyäthylamino-propan	$C_{11}H_{17}O_2N$	67,66 67,36	8,78 8,82	7,17 7,04	— —
3	1-Phenoxy-2-i-propylamino-propan	$C_{12}H_{19}ON$	74,57 74,61	9,91 10,00	7,25 7,51	— —
		$-\cdot HCl$	62,71 63,09	8,78 8,82	6,10 6,07	— —
4	1-Phenoxy-2-n-butylamino-propan	$C_{13}H_{21}ON \cdot HCl$			5,75 5,83	14,55 14,74
5	1(2′-Methoxyphenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{11}H_{17}O_2N$	67,66 67,80	8,78 8,90	7,17 7,11	— —
		$-\cdot HCl$	57,01 57,28	7,83 7,60	6,05 6,09	— —
6	1(2′-Methoxyphenoxy)-2-i-propylamino-propan	$C_{13}H_{21}O_2N$	69,91 69,82	9,48 9,54	6,27 6,41	— —
		$-\cdot HCl$	60,10 60,04	8,54 8,48	5,39 5,41	13,65 13,71
		$-\cdot C_6H_3O_7N_3$	50,44 50,44	5,35 5,14	12,39 12,48	— —
7	1(3′-Methoxyphenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{11}H_{17}O_2N$	67,66 67,51	8,78 8,46	7,17 7,42	— —
8	1(2′, 5′-Dimethoxyphenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{12}H_{19}O_3N$	63,95 63,99	8,50 8,36	6,22 5,90	— —
9	1(2′, 4′, 6′-Trimethylphenoxy)-2-i-propylamino-propan	$C_{15}H_{25}ON$	76,53 76,83	10,71 10,45	5,96 6,07	— —
		$-\cdot HCl$	66,25 66,39	9,65 9,82	5,16 4,90	— —
10	1 (2′-Oxyphenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{10}H_{19}O_2N$ HCl			6,44 6,48	16,30 16,15

Fortsetzung: Tab. 2

Nr.	Verbindung	Formel	Mikroanalysen % C Ber. Gef.	% H Ber. Gef.	% N Ber. Gef.	% Cl Ber. Gef.
11	1 (2'-Oxyphenoxy)-2-i-propylamino-propan	$C_{12}H_{19}O_2N$	68,85 69,09	9,15 8,99	6,70 6,79	— —
		$-\cdot HCl$	58,63 58,60	8,21 7,95	5,70 5,99	— —
12	1 (4'-Oxyphenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{10}H_{15}O_2N$ $-HCl$	55,17 55,22	7,41 7,55	6,44 6,60	16,28 16,05
13	1 (4'-Chlorphenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{10}H_{14}ONCl$			7,01 6,73	17,76 18,05
14	1 (4'-Chlorphenoxy)-2-i-propylamino-propan	$C_{12}H_{18}ONCl$ $\cdot HCl$				26,84 27,09
15	1 (4'-Amino-phenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{10}H_{16}ON_2$	66,61 66,55	8,95 8,70	15,56 15,81	— —
		$-\cdot C_7H_7O_2N$ b)	64,31 64,31	7,31 7,26	13,25 13,37	— —
16	1 (2'-Acetaminophenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{12}H_{18}O_2N_2$	64,82 64,99	8,16 7,66	12,61 12,43	— —
		$-\cdot C_6H_3O_7N_3$	47,87 47,82	4,69 4,80	15,52 15,76	— —
		$-\cdot H_2O$				
17	1 (3'-Acetaminophenoxy)-2-methylamino-propan	$C_{12}H_{18}O_2N_2$	64,82 64,75	8,16 8,06	12,61 12,62	— —

a) p-Aminosalizylat, Schmp. 143°.
b) p-Aminobenzoat.

Bemerkungen zu

Nr. 2. Beschrieben von Kerwin u. Mitarb., Am. Soc. **73**, 4162 (1951.)

Nr. 3. p-Aminosalizylat, Schmp. 135°.

Ber.	C 65,85	H 7,57	N 8,09
Gef.	» 65,90	» 7,44	» 8,33

Nr. 15. 1(4'-Acetamino-phenoxy)-2-N-acetyl-methylamino-propan (beständiges Derivat von Subst. Nr. 15). Schmp. 131—132°.

Ber.	C 63,60	H 7,63	N 10,61
Gef.	» 63,68	» 7,63	» 10,87

Nr. 16. $-\cdot H_2O$ Äquivalentgewicht Ber. 240,1
Gef. 240,0

III. Herstellung der 1-Aryloxy-2-alkylamino-propane

Diese besteht in der reduktiven Alkylierung der Amine in Gegenwart der entsprechenden Ketone mit katalytisch erregtem Wasserstoff[7]) (Methode D).

Die reduktive Alkylierung nach Leuckhart[8]) (Methode E) wurde dann gewählt, wenn eine katalytische Reaktion (bei S-Verbindungen)[9]) ungünstige Ergebnisse erwarten ließ.

1(2'-Methoxy-phenoxy)-isopropylamino-propan

120 g (0,66 Mol) 2-Methoxy-phenoxyaceton in 480 ccm Methanol werden zusammen mit 190 ccm (2,23 Mol) Isopropylamin in Gegenwart von 30 g Raney-Nickel im Autoklaven bei einem Anfangsdruck von 110 atü hydriert. Im Laufe von etwa 20 Stunden wird annähernd die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Der Autoklaveninhalt wird vom Raney-Nickel befreit und auf dem Wasserbad eingeengt. Der Rückstand wird in 330 ccm 2n-Salzsäure aufgenommen und durch Schütteln mit Äther von den Neutralteilen befreit. Nun wird stark alkalisch gemacht, die ölige Base in Äther aufgenommen, diese Lösung getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird i. V. destilliert. Sdp. $150—151^{\circ}/_{14—15}$. Nach einigem Stehen erstarrt das Amin zu schön ausgebildeten Kristallen.

Schmp. 32,5—34°. Ausbeute 97 g (65,4%).

$C_{13}H_{21}O_2N$	Ber.	C 69,91	H 9,48	N 6,27
	Gef.	» 69,82	» 9,54	» 6,41

Hydrochlorid. Hergestellt aus der abs. ätherischen Lösung des Amins mit einem geringen Unterschuß an trockener ätherischer Salzsäure. Das Salz schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 135—137°.

$C_{13}H_{22}O_2NCl$	Ber.	C 60,10	H 8,54	N 5,39	Cl 13,65
	Gef.	» 60,04	» 8,84	» 5,41	» 13,73

Pikrat. Hergestellt in Äther wie oben mit einem Überschuß an ätherischer Pikrinsäure. Schmp. 133—134°.

$C_{19}H_{24}O_9N_4$	Ber.	C 50,44	H 5,35	N 12,39
	Gef.	» 50,44	» 5,14	» 12,48

Nach diesen Vorschriften (Methode D) stellten wir die in der vorstehenden Tab. 2 mit No. 1—17 bezeichneten Verbindungen her.

1-Phenylthio-2-äthylamino-propan

0,8 Mol Aethylammoniumformiat (frisch aus der Base + Ameisensäure unter guter Kühlung hergestellt) werden zwecks wenigstens teilweiser Überführung in das entsprechende Formamid etwa 30 Minuten auf 150—160° erhitzt. Nun läßt man abkühlen und setzt 33,2 g (0,2 Mol) geschmolzenes Phenylthioaceton zu. Die Reaktionspartner werden durch kurzes Einblasen von Luft vermischt und während 8 Stunden auf 180—220° erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird nun wiederholt mit Wasser geschüttelt. Die wäßrige Lösung wird jeweils abdekantiert. Das schwere braune Öl (die Formylverbindung) wird nun durch 4- bis 5-stündiges Kochen unter Rühren am Rückflußkühler mit 45 ccm 20-proc. Salzsäure verseift. Darauf wird mit Wasser verd. und mit Äther werden die Neutralteile entfernt. Die filtrierte wäßrige Lösung wird stark alkalisch gemacht,

[7]) Organic Reactions, Vol. **4**, S. 174—255.

[8]) Organic Reactions, Vol. **5**, S. 301—330; Novelli, Am. Soc. **61**, 520 (1939).

[9]) Novelli y Zwaig, Anales asoc. quim. argentina **32**, 89 (1944) (C. A. **39**, 1409 (1945)).

die ölig sich abscheidende Base in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet und verdampft. Der Rückstand, 13,3 g, wird 2-mal i. V. destilliert.

Sdp. 136—137°/$_{11}$. Ausbeute 11,8 g (30,2%).

$C_{11}H_{17}NS$	Ber.	N 7,17	S 16,42
	Gef.	» 7,35	» 16,61

Pikrat. Schmp. 128—129°. Wiederholt aus Wasser umkristallisiert.

$C_{17}H_{20}O_7N_4S$	Ber.	N 13,20	S 7,56
	Gef.	» 13,19	» 7,69

Analog wurde *1(4'-Chlorphenoxy)-2-isopropylaminopropan* hergestellt.

$C_{12}H_{18}ONCl$	Ber.	C 63,28	H 7,97	N 6,15	Cl 15,57
	Gef.	» 63,18	» 8,03	» 6,43	» 15,83

Hydrochlorid.

$C_{12}H_{19}ONCl_2$	Ber.	C 54,55	H 7,25	N 5,30
	Gef.	» 54,46	» 7,38	» 5,58

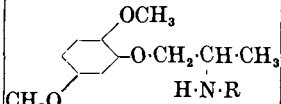
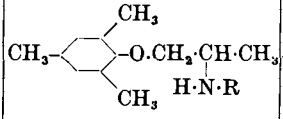
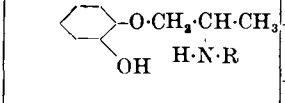
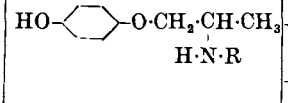
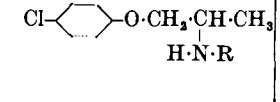
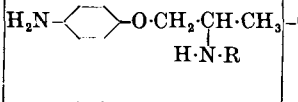
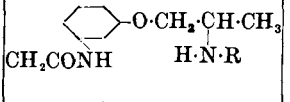
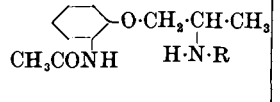
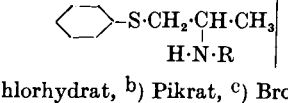
1-Phenoxy-2-isopropylaminopropan kann auch durch reduktive Alkylierung von 1-Phenoxy-2-aminopropan mit Aceton in relativ guter Ausbeute erhalten werden. Die gleiche Verbindung und 1-Phenoxy-2-methylamino-propan wurden ferner durch Umsatz von 1-Phenoxy-2-chlorpropan mit dem entsprechenden Amin gewonnen[10]).

Übersichtstabelle

Nr.	Formel	R	Sdp.	Schmp.	Ausb. %	Herst. Meth.
1		–H		147–48[a]	71	C
2		$-CH_3$	110–11/$_{12-13}$	98–99[a] 137–39[b] 118–19[c]	51	D
3		$-CH_2CH_2OH$	118/$_{0,05}$	70,5	55	D
4		$-CH(CH_3)_2$	118–19/$_{11}$	135[a]	23	D
5		$-(CH_2)_3CH_3$	139–40/$_{11-12}$	120–21[a]	41	D
6		$-CH_3$	140–41/$_{12,5}$	136–37[a]	42	D
7		$-CH(CH_3)_2$	150–51/$_{14-15}$	33–34[a] 135–37[b] 133–34	65	D
8		$-CH_3$	151–52/$_{16}$		20	D

[10]) Methode von Kerwin und Mitarb. Am. Soc. **73**, 4162 (1951).

Übersichtstabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	R	Sdp.	Schmp.	Ausb. %	Herst. Meth.
9		-H	169–70/$_{11}$	38–39	35	C
10		$-CH_3$	169–71/$_{13}$		43,5	D
11		$-CH(CH_3)_2$	151–52/$_{12}$	168[a]	29	D
12		$-CH_3$		78–80[d] 124–25[a]	16	D
13		$-CH(CH_3)_2$	127–28/$_{12}$	128–29[a]	46	D
14		-H		140–42[d] 218–19[ae]	90	C
15		$-CH_3$		171[a]	60	D
16		-H	141–42/$_{16}$	170–72[a]	51	C
17		$-CH_3$	143–45/$_{14}$	125–26[a]	52	D
18		$-CH(CH_3)_2$	150–51/$_{15}$	162–64[a]	23 11	D +E
19		$-CH_3$	168–69/$_{12}$	135–36[f]	53	D
20		$-CH_3$	180–81/$_{0,05}$		30	D
21		$-CH_3$	152–53/$_{0,05}$	232–34[b] 52–52,5[g]	70	D
22		$-CH_2CH_3$	136–37/$_{11}$	128–29[b]	30	E

[a]) Chlorhydrat, [b]) Pikrat, [c]) Bromhydrat, [d]) Freie Base relativ wenig beständig, [e]) 190—210° sublimieren, das Sublimat schmilzt bei 218—219° scharf, [f]) p-Aminobenzoat, [g]) Hydrat.

Über einige Aryloxy-2-amino-propane II

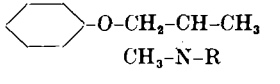
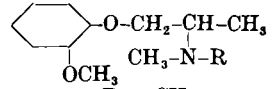
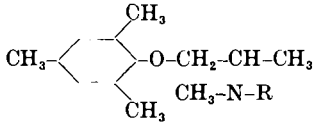
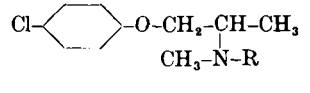
Von *Hans Suter, Hans Zutter* und *Hans Widler*

(Eingelaufen am 9. April 1952)

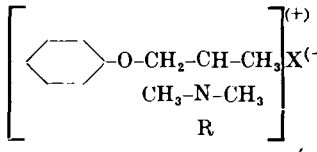
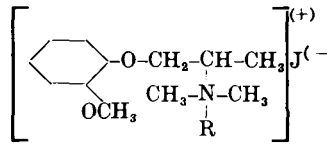
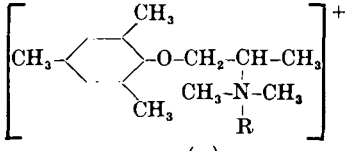
In der vorliegenden Arbeit werden im Anschluß an die vorgängig mitgeteilten Daten[1]) die in der nachfolgenden Übersichtstabelle aufgeführten Verbindungen beschrieben und die ergiebigsten von uns geprüften Herstellverfahren angeführt.

Über physiologische Eigenschaften dieser Stoffe wird an anderer Stelle berichtet.

A. 1-Aryloxy-2-dialkylamino-propane

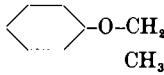
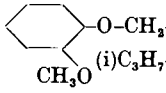
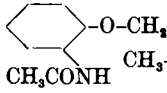
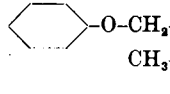
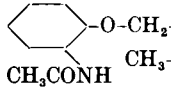
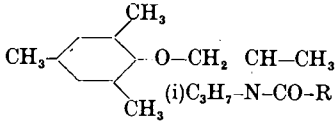
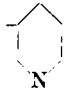
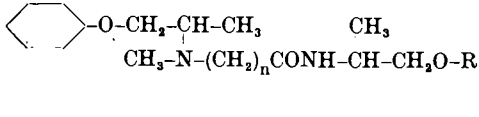
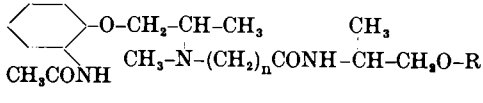
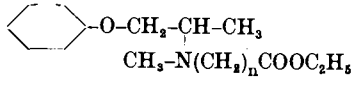
 $R = -CH_3$ $R = -CH_2CH_2OH$	1 2
 $R = CH_3$ $R = -CH(CH_3)_2$	3 4
 $R = -CH(CH_3)_2$	5
 $R = CH_3$	6

B. (1-Aryloxy-2-trialkylammonium-propan)halogenide

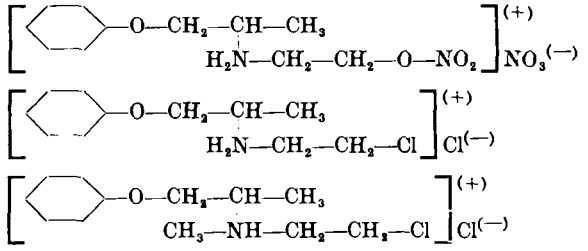
 $R = CH_3$ $X = Cl^{(-)}$ $= Br^{(-)}$ $= J^{(-)}$	7 8 9
 $R = -CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,	10 11
 $R = -CH(CH_3)_2$	12

[1]) I. Mitt. A. **576**, 215 (1952).

C. Amide

	R = H $-CH(CH_3)CH_2OH$ $-CH(CH_3)-CH_2-OCH_2C_6H_5$	13 14 15
	R = H	16
	R = $-CH(CH_3)CH_2OH$ $-CH(CH_3)CH_2O-CH_2C_6H_5$	17 18
	n = 1, R = $-C_2H_5$ = 2, R = $-C_2H_5$ = 2, R = $-CH_3$	19 20 21
	n = 2, R = C_2H_5	22
	R = 	23
	n = 1, R = -H = 2, = -H = 1, = $-CH_2C_6H_5$ = 2, = $-CH_2C_6H_5$	24 25 26 27
	n = 2, R = -H = 2, = $-CH_2-C_6H_5$	28 29
	n = 0 = 2	30 31

D.



32

33

34

34: Herstellung aus Nr. 2 wie Nr. 33. Schmp. 96—99°.

$C_{12}H_{16}ONCl_2$	Ber.	N 5,30	Cl 26,84
	Gef.	» 5,56	» 26,97

Beschreibung der Versuche[2])

I. Herstellung der Zwischenprodukte 1-Aryloxy-2-dialkylamino-propane

1-(2'-Methoxy-phenoxy)-2-dimethylamino-propan

25,4 g 1-(2'-Methoxyphenoxy)-2-methylamino-propan wird unter guter Kühlung mit 33 ccm Ameisensäure gemischt. Nach Zusatz von 13,3 ccm Formaldehyd (35%) wird die Reaktionslösung im Ölbad langsam erwärmt.

Bei etwa 100° setzt eine kräftige CO_2-Entwicklung ein, die nach 20 Min. abflaut. Man hält noch 12 Stunden am Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird nun mit Eis versetzt und mit konz. NaOH alkalisiert. Das sich ausscheidende gelbliche Öl wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung getrocknet und verdampft.

Der Rückstand wird 2-mal i. V. destilliert. Sdp. 147—148°/$_{14}$. 22,8 g entspr. 84% Ausbeute.

Äquival. ber. 209,16; gef. 209,1.

$C_{12}H_{19}O_2N$	Ber.	C 68,85	H 9,16	N 6,70
	Gef.	» 68,67	» 9,12	» 6,82

Nach diesen Vorschriften (Methode A) stellten wir die in der nachstehenden Tab. 1 mit Nr. 1—6 bezeichneten Verbindungen her.

II. Herstellung der 1-Aryloxy-2-trialkylammonium-propane (Methode B)

1-Phenoxy-2-trimethylammonium-propan-chlorid

12,5 g 1-Phenoxy-2-dimethylamino-propan wird in 30 ccm Essigester gelöst, in einen Rührautoklaven gegossen und auf — 30° gekühlt. Nun setzt man 15 ccm flüssiges Methylchlorid zu und erwärmt 10 Stunden auf 98—100°.

Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das überschüssige Methylchlorid abgeblasen. Das Produkt ist in schön ausgebildeten Blättchen auskristallisiert. Man setzt 100—200 ccm abs. Äther zu, nutscht die Kristalle ab, wäscht sofort mit Äther nach und trocknet rasch über P_2O_5 und Paraffin.

Die Verbindung ist äußerst hygroskopisch. Sie schmilzt im zugeschmolzenen Röhrchen bei 175—178°.

[2]) Die Mikroanalysen wurden von W. Egger und E. Glaus durchgeführt.

Tab. 1

Nr.	Verbindung	Sdp.	Formel	Mikroanalysen % C Ber. Gef.	% H Ber. Gef.	% N Ber. Gef.
1	1-Phenoxy-2-dimethyl-amino-propan	$116/_{12}$	$C_{11}H_{17}ON$	73,68 73,58	9,56 8,54	7,82 8,03
2	1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-2'-oxyäthyl) amino-propan	$106/_{0,02}$	$C_{12}H_{19}O_2N$	68,86 69,11	9,15 9,20	6,69 6,81
3	1-(2'-Methoxy-phenoxy)-2-dimethylamino-propan	$147–48/_{14}$	$C_{12}H_{19}O_2N$	68,86 68,67	9,15 9,12	6,69 6,82
4	1-(2'-Methoxyphenoxy)-2-N-methyl-N-i-propyl-amino-propan	$162–63/_{14}$	$C_{14}H_{22}O_2N$	70,84 70,86	9,77 9,49	5,90 6,13
5	1-(2',4',6'-Trimethyl-phenoxy)-2-N-methyl-N-isopropylamino-propan	$164–65/_{13}$	$C_{16}H_{27}ON$	77,04 76,82	10,91 10,38	5,62 5,79
6	1-(4'-Chlorphenoxy)-2-dimethylamino-propan*)	$144–45/_{12}$	$C_{11}H_{16}ONCl$			6,56 6,64

In ähnlicher Weise wird 1-Phenoxy-2-trimethylammoniumbromid hergestellt.

Bei der Darstellung der 1-Aryloxy-trialkylammoniumpropanjodide setzt man die tertiären Amine mit einem Überschuß von Methyljodid durch 10- bis 15-stündiges Erwärmen in Essigester auf 40—50° um.

Übersicht der nach Methode B hergestellten Verbindungen

1. [1-Phenoxy-2-trimethylammoniumpropan]-chlorid (7). Schmp. 173—175°[3]). Ausbeute 84,5%.
   Ber. Cl 15,45 Gef. Cl 15,63

2. [1-Phenoxy-2-trimethylammoniumpropan]-bromid (8). Schmp. 135—36°[3]). Ausbeute 76,3%.
   Ber. Br 29,16 Gef. Br. 28,95

3. [1-Phenoxy-2-trimethylammoniumpropan]-jodid (9). Schmp. 139—40°. Ausbeute 96,3%.
   Ber. J 39,52 Gef. J 39,40

*) Ber. Cl 16,60; Gef. Cl 16,47

[3]) Im zugeschmolzenen Röhrchen im Glyzerinbad bestimmt, da diese Substanzen an der Luft sehr rasch zerfließen.

4. [1-(2'-Methoxyphenoxy)-2-trimethylammonium-propan]-jodid (10). Schmp. 98°. Ausbeute 83,4%.

Ber. J 36,15 N 3,99
Gef. » 35,98 » 3,91

5. [1-(2'-Methoxyphenoxy)-2-i-propyl-dimethylammonium-propan]-jodid (11). Schmp. 65—67°[3]). Ausbeute 36,4%.

Ber. J 33,46 Gef. J 32,96

6. [1-(2',4',6'-Trimethylphenoxy)-2-i-propyl-dimethylammonium-propan]-jodid (12). Schmp. 183—84°. Ausbeute 88,2%.

Ber. J 32,44 N 3,58
Gef. » 32,59 » 3,81

III. Herstellung einiger Acylderivate von 1-Aryloxy-2-alkylamino-propanen

A. Umsatz von 1-Aryloxy-2-alkylamino-propanen mit Säurechloriden in Gegenwart von Triäthylamin (Methode C)

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-chloracetyl)-amino-propan

23 g 1-Phenoxy-2-methylamino-propan und 15,1 g Triäthylamin werden in 150 ccm Äther gelöst. Unter Rühren und guter Kühlung werden in 30 Min. 17 g Chloracetylchlorid in 30 ccm Äther zugetropft. Es bildet sich sofort unter stark exothermer Reaktion ein krist. Niederschlag. Man rührt noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Das gebildete Triäthylammoniumchlorid wird durch Schütteln mit Wasser entfernt. Die Ätherlösung wird abgetrennt, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird i. V. destilliert. Sdp. 146—147°/$_{0,05}$. 26,4 g, 78,3% Ausbeute.

$C_{12}H_{16}O_2NCl$ Ber. N 5,80 Cl 14,68
Gef. » 5,58 » 14,72

In ähnlicher Weise werden einige weitere Vertreter dieses Typus hergestellt. Wir lassen hier die wichtigsten Daten folgen.

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-β-brompropionyl)-amino-propan. Diese Verbindung läßt sich nicht unzersetzt destillieren. Ausbeute 84,5%.

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-carbaethoxy)-amino-propan (30). Ausbeute 90,6% (roh), 67,5% (rein). Sdp. 100—105°/$_{0,005—0,012}$.

$C_{13}H_{19}O_3N$ Ber. C 65,80 H 8,07 N 5,90
Gef. » 65,84 » 7,85 » 6,09

1-Benzyloxy-2-chloracetylamino-propan. Sdp. 135°/$_{0,04}$. Ausbeute 69,3%.

$C_{12}H_{16}O_2NCl$ Ber. N 5,80 Cl 14,68
Gef. » 5,83 » 14,85

1-(2',4',6'-Trimethylphenoxy)-2-N-isopropyl-N-nicotinyl-amino-propan (23). Hydrochlorid. Rohausbeute 93,5%; läßt sich aus 2n-Salzsäure umkristallisieren. Schmp. 120—123°. Die Analyse stimmt nicht genau auf das Monohydrochlorid.

Chloroplatinat.

$C_{42}H_{58}O_4N_4PtCl_6$ Ber. C 46,24 H 5,36 N 5,13 Pt 17,90
Gef. » 46,14 » 5,64 » 5,17 » 18,05

B. Umsatz von Aminopropanoläthern mit β-Brompropionsäurechlorid unter Bildung von N-Acroyl-aminopropanoläthern (Methode D)

1-Benzyloxy-2-acroylamino-propan[4])

16,5 g 1-Benzyloxy-2-amino-propan[5]) und 25 g Triäthylamin werden in 100 ccm Benzol gelöst und unter Rühren und Eiskühlung innerhalb 30 Minuten mit 17,2 g β-Brompropionsäurechlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur, hierauf 2 Stunden auf dem Dampfbad gerührt. Das ausgeschiedene Hydro-chlorid+-bromid wird abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand (22 g) wird im Hochvakuum destilliert. Sdp. 133°/$_{0,02}$, 15,4 g, 70,5% Ausbeute.

Zur Analyse wird erneut destilliert. $n_D^{20} = 1{,}5372$.

$C_{13}H_{17}O_2N$	Ber.	C 71,21	H 7,81	N 6,39
	Gef.	» 71,25	» 8,03	» 6,33

1-(2'-Acetamino-phenoxy)-2-(N-methyl-N-acroyl)-amino-propan wurde auf ähnliche Weise dargestellt. Schmp. 96—97°. Reinausbeute 18,8%.

$C_{15}H_{20}O_3N_2$	Ber.	C 65,17	H 7,30	N 10,15
	Gef.	» 65,15	» 7,41	» 10,00

C. Umsatz von sekundären Aminen mit niedrigen Halogenfettsäurederivaten (Methode E)

N-(1-Phenoxy-propyl(2))-methylaminoessigsäure-N'-(1'-benzyloxy-propyl-2')-amid (26)

22,8 g 1-Phenoxy-2-methylamino-propan, 14 g Triäthylamin und 33,3 g 1-Benzyloxy-2-chloracetamino-propan werden in 250 ccm abs. Benzol 16 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird wiederholt mit Wasser ausgeschüttelt und die Benzollösung anschließend mit 2n-HCl extrahiert, der saure Extrakt nach Waschen mit Äther alkalisiert und das sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird getrocknet und verdampft. Der Rückstand (41 g entspr. 80,5%) wird im Hochvakuum destilliert.

Sdp. 203°/$_{0,02}$, 33 g, 65% Reinausbeute.

$C_{22}H_{30}O_3N_2$	Ber.	C 71,30	H 8,17	N 7,57
	Gef.	» 70,37	» 8,13	» 7,47

1-Phenoxy-2-[N-methyl-N-(N'-diäthylamino)-acetyl]-amino-propan. Analog dargestellt. Sdp. 142—143°/$_{0,06}$. Ausbeute (rein) 84,2%.

Äquival.	Ber.	278,2	Gef.	279,3	
$C_{16}H_{26}O_2N_2$	Ber.	C 69,01		H 9,42	N 10,07
	Gef.	» 69,06		» 9,45	» 10,25

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-β-diäthylaminopropionyl)-amino-propan (20). Sdp. 159—160°/$_{0,03}$. Ausbeute 56,5%.

Äquival.	Ber.	292,2	Gef.	294,0	
$C_{17}H_{28}O_2N_2$	Ber.	C 69,81		H 9,66	N 9,59
	Gef.	» 69,85		» 9,56	» 9,85

[4]) Zusammen mit W. Kündig. Das Präparat kristallisiert nach längerem Stehen in sternförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 27—30°.

[5]) Dargestellt aus dem Na-Alkoholat von 2-Amino-propanol mit Benzylchlorid analog Darstellung von 2-Benzylamino-1-(2-pyridyloxy)-propan [Kervin et. al. Am. Soc. **73**, 4168 (1951)], Sdp. 119—120°/$_{14}$; Äquival. Ber. 165, 13, gef. 165,6. Hydrochlorid Schmp. 141—142°.

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-β-dimethylaminopropionyl)-amino-propan (21). Sdp. 148—149°/$_{0,05}$. Ausbeute 68,4%.

Äquival.	Ber.	264,2	Gef. 266,5	
$C_{15}H_{24}O_2N_2$	Ber.	C 68,13	H 9,15	N 10,61
	Gef.	» 68,11	» 9,10	» 10,38

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-2'-carbaethoxyaethyl(1'))-amino-propan (31). Sdp. 112°/$_{0,01}$. Ausbeute 70%.

Äquival.	Ber.	265,34	Gef. 263	
$C_{15}H_{23}O_3N$	Ber.	C 67,89	H 8,74	N 5,28
	Gef.	» 67,70	» 8,60	» 5,17

1-Phenoxy-2-(N-methyl-N-2'-carbomethoxy-aethyl(1'))-amino-propan. Sdp. 114°/$_{0,02}$. Ausbeute 75,6%.

$C_{14}H_{21}O_3N$	Ber.	C 66,90	H 8,42	N 5,58
	Gef.	» 66,68	» 8,30	» 5,38

D. Umsatz von Acroylamiden mit Aminen (Methode F)

β-N-(1-Phenoxy-propyl-(2))-methylamino-propionsäure-N'-(1'-benzyloxy-propyl-2')-amid (27)

14,4 g 1-Benzyloxy-2-acroylamino-propan, 21,5 g 1-Phenoxy-2-methylamino-propan und 3 Tropfen ca. 37-proc. Triton B[6]) werden zusammen 16 Stunden auf dem Dampfbad gerührt. Die entstandene dunkle Masse wird mit 100 ccm 2n-HCl versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wird mit Aktivkohle filtriert, stark alkalisch gestellt und wiederholt mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen wird der Äther verdampft und der Rückstand (33,3 g) destilliert. Bei Wasserstrahlvakuum destillieren 10 g 1-Phenoxy-2-methylamino-propan (Ölbadtemp. bis 200°). Der Destillationsrückstand (22,1 g) wird im Hochvakuum 2-mal destilliert. Sdp. 213—214°/$_{0,02}$. 19,1 g, 76,5% Ausbeute; eine zweite Destillation lieferte 17,4 g, 69,7%.

Äquival.	Ber.	384,3	Gef. 388,3.	
$C_{23}H_{32}O_3N_2$	Ber.	C 71,82	H 8,39	N 7,29
	Gef.	» 71,72	» 8,60	» 7,43

Die gleiche Verbindung wurde auch nach Methode E gewonnen. Ausbeute 22%.

β-N-[1-(2'-Acetamino-phenoxy)-propyl-(2)]-methylamino-propionsäure-N'-(1''-benzyloxy-propyl-2'')-amid (29). Der Umsatz geschieht hier mit äquivalenten Mengen. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographieren mit Aluminiumoxyd.

$C_{25}H_{35}O_4N_3$	Ber.	C 67,98	H 7,99	N 9,52
	Ber.	» 67,89	» 7,90	» 9,48

1-(2'-Acetaminophenoxy)-2-(N-methyl-N-β-diäthylaminopropionyl)-amino-propan (22). Ausbeute roh 74%, gereinigt 60%.

$C_{19}H_{31}O_3N_3$	Ber.	C 65,30	H 8,95	N 12,03
	Gef.	» 65,40	» 8,99	» 11,82

Pikrat. Schmp. 125—126° (umkristallisiert aus Benzol)

$C_{25}H_{34}O_{10}N_6$	Ber.	C 51,88	H 5,93	N 14,53
	Gef.	» 51,77	» 5,69	» 14,26

E. Umsatz von 1-Aryloxy-2-alkylamino-propanen mit Nitroharnstoff (Methode G)

N-[1-Phenoxy-propyl(2)]-N-methyl-harnstoff (13)

16,5 g 1-Phenoxy-2-methylamino-propan werden in 80 ccm Wasser suspendiert und auf 55° erhitzt. Nun fügt man innerhalb 1½ Min. 13 g Nitroharnstoff unter Rühren zu und erhitzt gleichzeitig zum Sieden (mäßiges Schäumen).

[6]) Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd (vgl. Am. Soc. **68**, 1905 (1946), Fußnote 11.

Man hält die Reaktionsmischung $2^1/_2$ Min. auf Siedetemperatur und kühlt hierauf mit Eiswasser rasch ab. Nach einigem Stehen in der Kälte tritt Kristallisation ein. Das Harnstoffderivat läßt sich aus viel Wasser umkristallisieren unter Bildung eines Hydrates. Schmp. 48—50°. Beim Trocknen über P_2O_5 wird das Kristallwasser abgespalten und die Kristalle zerfließen. Durch Anreiben mit Äther erhält man wasserfreie Kristalle, welche sich durch Umfällen aus Äther-Petroläther (Sdp. 30—45°) reinigen lassen. Schmp. 77—79°. 11 g, 53% Ausbeute.

$C_{11}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 63,43	H 7,74	N 13,45
	Gef. » 63,60	» 7,72	» 13,68

N-[1-(2'-Methoxyphenoxy)-propyl(2)]-N-isopropylharnstoff (16). Schmp. 103 bis 105°. Ausbeute 45%.

$C_{14}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 63,13	H 8,33	
	Gef. » 63,30	» 8,27	

F. Umsatz von 1-Benzyloxypropyl-(2)-isocyanat[7]) bzw. N-[1-Benzyloxypropyl(2)]-carbaminsäurechlorid mit 1-Aryloxy-2-alkylamino-propanen (Methode H)

Dieser Weg zur Darstellung von N,N,N'-Trialkylharnstoffen wurde eingeschlagen, weil der Umsatz des relativ leicht zugänglichen N-[1-Phenoxypropyl(2)]-N-methyl-carbaminsäurechlorides[8]) mit Aminen unter den von uns gewählten Bedingungen nicht gelang. Das Carbaminsäurechlorid erwies sich überraschenderweise als sehr stabil und reaktionsträge.

N-[1-Phenoxy-propyl(2)]-N-methyl-N'-1'-benzyloxypropyl(2')-harnstoff (15)

1-Phenoxy-2-methylamino-propan wird in Gegenwart einer äquivalenten Menge Triäthylamin mit einer äquivalenten Menge Isocyanat[7]) bzw. Carbaminsäurechlorid in Benzol bei 80—90° umgesetzt.

Rohausbeute 90%, Schmp. 94° (umkrist. aus Dibutyläther).

$C_{21}H_{28}O_3N_2$	Ber. C 70,76	H 7,92	N 7,86
	Gef. » 70,97	» 7,73	» 7,57

N-[1-(2'-Acetaminophenoxy)-propyl(2)]-N-methyl-N'-1'-benzyloxypropyl(2')-harnstoff (18). Schmp. 129—130°.

$C_{23}H_{31}O_4N_3$	Ber. C 66,80	H 7,56	N 10,17
	Gef. » 66,84	» 7,60	» 10,22

G. Hydrogenolytische Spaltung von Benzyläthern (Methode I)

N-(1-Phenoxy-propyl-(2))-methylaminoessigsäure-N'-(1'-oxy-propyl-2')-amid (24)

33 g Benzyläther wird in 45 ccm 2n-HCl gelöst, mit Wasser auf ein Vol. von 300—400 ccm gebracht und in Gegenwart von frisch hergestelltem Katalysator

[7]) Durch Umsatz von 1-Benzyloxy-2-amino-propan-chlorhydrat mit Phosgen in siedendem Toluol erhält man ein Öl, welches neben wenig N-[1-Benzyloxypropyl(2)]-carbaminsäurechlorid vorwiegend aus 1-Benzyloxy-propyl-(2)isocyanat besteht. Es läßt sich mit Aminen leicht in die entsprechenden Harnstoffe überführen.

[8]) N-[1-Phenoxypropyl-(2)]-N-methyl-carbaminsäure-chlorid läßt sich aus 1-Phenoxy-2-methylamino-propan in Gegenwart einer äquivalenten Menge Triäthylamin durch Umsatz mit Phosgen mit einer Ausbeute von 57% herstellen. (Methode: Boon, Chem. Soc. **1947**, 307). Sdp. 179—181°/14.

$C_{11}H_{14}O_2NCl$	Ber. N 6,16	Cl 15,58
	Gef. » 6,35	« 15,85

(2 g Pd auf 20 g Kohle) in der Schüttelente mit Wasserstoff gespalten. Der Katalysator wird abgenutscht und ausgewaschen. Nach dem Entfernen des Toluols mit Äther wird das Filtrat alkalisch gestellt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird getrocknet, verdampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 183°/$_{0,02}$, 16,9 g, 68% Ausbeute.

$C_{15}H_{24}O_3N_2$	Ber. C 64,26	H 8,63	N 10,00
	Gef. » 64,46	» 8,69	» 9,74

Perchlorat. Schmp. 174—175°.

$C_{15}H_{25}O_7N_2Cl$	Ber. N 7,36	Cl 9,31
	Gef. » 7,08	» 9,18

β-N-(1-Phenoxy-propyl-(2))-methylamino-propionsäure-N'-(1'-oxy-propyl-2')-amid (25). Diese Verbindung siedet unter teilweiser Zersetzung bei 194°/$_{0,02}$. Äquival. Ber. 294,2, Gef. 297,2, 294,4 (nicht destilliert). Ausbeute 67,4%.

$C_{16}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 65,26	H 8,91	N 9,52
	Gef. » 65,33	» 8,76	» 9,64

Hydrochlorid (stark hygroskopisch). Schmp. 132—34°.

$C_{16}H_{27}O_3N_2Cl$	Ber. C 58,06	H 8,23	N 8,47	Cl 10,73
	Gef. » 57,80	» 8,44	» 8,04	» 10,43

β-[N-1-(2'-Acetamino-phenoxy)-propyl-(2)]-methylamino-propionsäure-N'-(1''-oxy-propyl-2'')-amid (28). Ausbeute 78%.

$C_{18}H_{29}O_4N_3$	Ber. C 61,49	H 8,32	N 11,96
	Gef. » 61,62	» 8,05	» 11,72

Pikrat. Umkrist. aus Wasser, Schmp. 149—150°.

N-1-Phenoxypropyl(2)-N-methyl-N'-1'-oxypropyl(2')-harnstoff (14). Hergestellt aus dem Benzyläther durch Hydrierung in Äther oder Alkohol (ohne Zusatz von HCl). Ausbeute 82% (roh). Schmp. des Hydrates 43—45°.

$C_{14}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 63,13	H 8,33	N 10,52
	Gef. » 63,30	» 8,09	» 10,28

N-[1-(2'-Acetaminophenoxy)-propyl(2)]-N-methyl-N'-[1'-oxypropyl(2')]-harnstoff (17). Ausbeute 85% (roh), Schmp. 140—141°.

$C_{16}H_{25}O_4N_3$	Ber. C 59,40	H 7,80
	Gef. » 59,51	» 7,87

Salpetersäureester von 1-Phenoxy-2-(β-oxyäthyl)-amino-propan (32). Eine Suspension von 17,5 g 1-Phenoxy-2-β-chloräthylammonium-propan-chlorid[9]) (Nr. 33) in 400 ccm abs. Dioxan wird nach Zusatz von 31 g fein pulverisiertem Silbernitrat 65 Stunden im Dunkeln bei 60° gerührt, worauf weitere 11 g Silbernitrat zugesetzt werden. Nach weiteren 50 Stunden wird die Temperatur auf 90—95° gesteigert und die Reaktionslösung heiß abgenutscht. Im Rückstand werden 19,5 g AgCl gefunden, was einem Umsatz von mindestens 95,7% entspricht. Aus dem „Dioxan"-Filtrat kristallisiert beim Abkühlen das gewünschte Nitrat aus. Dieses läßt sich aus Essigester umkristallisieren. Es verbrennt unter leichter Verpuffung. Schmp. 126—127°. 14 g, 66% Ausbeute.

$C_{11}H_{17}O_7N_3$	Ber. C 43,56	H 5,65	N 13,86
	Gef. » 43,79	» 5,66	» 14,02

Die freie Base (aus der wässerigen Lösung des Nitrats mit Soda) ist ein farbloses, in organischen Lösungsmitteln leicht lösliches Öl.

[9]) Hergestellt aus 1-Phenoxy-2-β-oxyäthylamino-propan-hydrochlorid + $SOCl_2$ in Chloroform. Schmp. 158°, Rohausbeute 97,5%. Äquival. Ber. 250, gef. 251.

Bemerkungen zu den Arbeiten von *R. Huisgen* und *J. Reinertshofer*: Nitroso-acyl-amine und Diazoester VII und VIII[1])

Von *Günther Nischk* und *Erwin Müller*

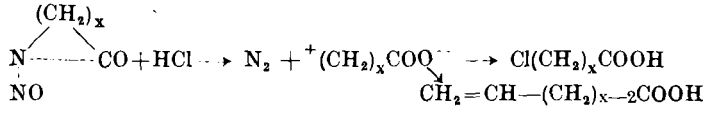
(Aus dem Wiss. Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Werk Leverkusen)

(Eingelaufen am 3. März 1952)

Zu den in den zitierten Abhandlungen beschriebenen Nitrosierungen von Laktamen möchten wir noch folgendes ergänzend bemerken:

Die Herstellung von Nitrosoderivaten cyclischer Säureamide und ihre Spaltung in saurer und alkalischer Lösung wurden von uns im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer unabhängig von R. Huisgen und J. Reinertshofer durchgeführt. Diese Spaltungen stellen ein bequemes Verfahren dar, sonst nur schwer zugängliche endständig substituierte Carbonsäuren in guter Ausbeute herstellen zu können.

Führt man die Nitrosierung von Caprolaktam oder seinen niederen Homologen wie Pyrrolidon oder Piperidon in hinreichend halogenwasserstoff-saurer Lösung durch, so erhält man ω-Halogencarbonsäuren:



Daneben bildet sich, aber nur bei Caprolaktam, ein höhermolekularer Polyester der ε-Oxycapronsäure.

Wir haben auf diese Weise ε-Chlorcapronsäure, ε-Fluorcapronsäure, γ-Chlorvaleriansäure und γ-Chlorbuttersäure neben den stets mitentstehenden endständig ungesättigten Carbonsäuren dargestellt.

Die Zersetzung der ätherischen Nitroso-caprolaktam-Lösung mit wäßriger Bariumhydroxyd-Lösung führt in guter Ausbeute zum Bariumsalz der ε-Oxycapronsäure. Durch Umsetzung der ε-Chlorcapronsäure mit Natriumacetat haben wir in guter Ausbeute ε-Acetoxy-capronsäure dargestellt. Auch hier entsteht als Nebenprodukt die endständig ungesättigte Carbonsäure.

Der Beobachtung von R. Huisgen und J. Reinertshofer (S. 198), daß sich nur Pyrrolidon in wäßriger Lösung bequem nitrosieren läßt, bedarf einer gewissen Ergänzung. Arbeitet man so, daß man

[1]) A. **575**, 174 und 197 (1952). Ferner: Zeitschr. Naturf. **6**b, 395, Okt. 1951.

sowohl Caprolaktam als auch Natriumnitrit in wäßriger Lösung vorlegt und unter Eiskühlung Salzsäure in beinahe äquivalenter Menge zutropfen läßt, so läßt sich Nitroso-caprolaktam in fast theoretischer Ausbeute isolieren. Wir warnen jedoch davor, Nitroso-caprolaktam in größerer Menge herzustellen, da es bereits bei etwas erhöhter Temperatur (Abdampfen des Äthers auf dem Wasserbad ohne Vakuum) explosionsartig zerfällt.

Die Nitrosierungsdauer beim Caprolaktam unterscheidet sich nicht von der des Pyrrolidons. Das von R. Huisgen und J. Reinertshofer als Zwischenprodukt bei den Spaltungen vermutete Caprolakton konnten wir isolieren. Die von uns oben beschriebene Methode zur Herstellung von Nitroso-caprolaktam in wäßriger Lösung lieferte nach dem Ausäthern eine Nitroso-caprolaktam-Lösung, aus der sich, nach gutem Trocknen durch thermische Zersetzung in Essigsäureanhydrid, Caprolakton in 40-proc. Ausbeute isolieren läßt. Nebenher bildet sich etwas Pentencarbonsäure und als Destillationsrückstand verbleibt der Polyester der ε-Oxycapronsäure. Daß Caprolakton eine zersetzliche Substanz darstellt[2]), die mehr oder weniger schnell in den entsprechenden Polyester übergeht, trifft für die reine Verbindung nicht zu. Wir haben ein Präparat bereits über 15 Monate vorliegen, das sich fast rückstandslos rektifizieren läßt.

Auch wir haben wie R. Huisgen bei unseren Spaltungen als Nebenprodukte nur endständig ungesättigte Carbonsäuren vorgefunden. Es besteht die Möglichkeit, daß kleine Mengen isomerer ungesättigter Carbonsäuren entstehen können.

Die Spaltung von Nitroso-Derivaten der aromatischen Reihe wie Nitrosophthalimidin ist in salzsaurer Lösung nicht möglich. Unter Abspaltung von salpetriger Säure bildet sich das cyclische Säureamid zurück. Die alkalische Ringöffnung dieser Verbindung durch Alkoholate ist bereits früher gefunden worden[3]). Wir halten es jedoch für wahrscheinlich, daß bei Durchhydrierung des Benzolringes eine Spaltung des Nitrosokörpers in saurer Lösung möglich ist.

Beschreibung der Versuche

ε-Chlorcapronsäure und Penten-(5)-carbonsäure

Zu einer Lösung von 339 g Caprolaktam in 500 ccm Wasser gibt man nach dem Abkühlen auf 0° 1060 g konz. Salzsäure und läßt dazu unter Rühren eine Lösung von 220 g Natriumnitrit in 450 ccm Wasser zutropfen. Die Temperatur soll dabei 0° nicht wesentlich übersteigen. Sobald das gesamte Nitrit zugegeben ist, entfernt man die Eiskühlung und läßt die Temperatur auf 60° ansteigen. Nach dem Aufhören der Stickstoff-Entwicklung kühlt man auf Zimmertemperatur und äthert aus. Der Ätherrückstand wird im Hochvakuum destilliert.

[2]) M. Stoll u. A. Rouvé, Helv. **18**, 1087 (1935).
[3]) A. Oppé, B. **46**, 1095.

1. Fraktion, Sdp. 78—79°/$_2$ enthält 40 g Penten-4-carbonsäure;

2. Fraktion, Sdp. 116/117°/$_{1,3}$ enthält 210 g ε-Chlorcapronsäure, entspr. 47% d. Th.

ε-Chlorvaleriansäure und Buten-(4)-carbonsäure

In eine Lösung von 120 g Piperidon in 600 g konz. Salzsäure läßt man nach dem Abkühlen auf 0° eine Lösung von 100 g Natriumnitrit in 250 ccm Wasser zutropfen. Man arbeitet das Reaktionsgemisch nach der oben gegebenen Vorschrift auf und destilliert im Hochvakuum.

1. Fraktion, Sdp. 58°/$_2$ enthält 25 g Buten-carbonsäure;

2. Fraktion, Sdp. 102°/$_2$ enthält 70 g δ-Chlorvaleriansäure; 40,5% d. Th.

Vinylessigsäure und γ-Chlorbuttersäure

a) Man löst 170 g Pyrrolidon in 350 g konz. Salzsäure bei 0° und läßt bei dieser Temperatur 170 g Natriumnitrit in 300 ccm Wasser zutropfen. Man arbeitet das Reaktionsgemisch nach der oben gegebenen Vorschrift auf und destilliert im Hochvakuum.

1. Fraktion, Sdp. 34°/$_1$ enthält 36 g Vinylessigsäure;

2. Fraktion, Sdp. 84—85°/$_3$ enthält 107 g γ-Chlorbuttersäure

b) In 250 g konz. Salzsäure tropft man bei 60° unter Rühren 40 g Nitrosopyrrolidon ein. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung kühlt man auf Zimmertemperatur ab, äthert mehrmals aus und wäscht den Extrakt mit Wasser. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man bei der Hochvakuumdestillation

1. Fraktion, Sdp. 37°/$_{1,2}$, enthaltend 7 g Vinylessigsäure;

2. Fraktion, Sdp. 84—85°/$_3$, enthaltend 18 g γ-Chlorbuttersäure = 45% Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Nitrosopyrrolidon.

ε-Fluorcapronsäure und Penten-(5)-carbonsäure

Man löst 113 g Caprolaktam in 560 g 40-proc. Fluorwasserstoffsäure, kühlt auf 0° ab und läßt unter gutem Rühren 72 g Natriumnitrit, in 200 ccm Wasser gelöst, langsam zulaufen. Wenn alles Nitrit zugegeben ist, läßt man die Temperatur allmählich auf 50° ansteigen. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung äthert man aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert im Hochvakuum.

1. Fraktion, Sdp. 58°/$_{0,6}$ enthält 25 g Penten-carbonsäure;

2. Fraktion, Sdp. 67—68°/$_{0,6}$ enthält 35 g ε-Fluorcapronsäure.

Berichtigung (Vgl. A. **570**, S. 250)

Band **575**. S. 218, Anm. 8: statt B.A. 1284 lies B. **17**, 1284

Band **575**, S. 220, Anm. 14: statt A. (3) lies A. ch. (3).

Abgeschlossen am 6. Juni 1952

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this copy may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.